

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Amsparity 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 0,4 ml endose ferdigfylt sprøyte inneholder 20 mg adalimumab.

Adalimumab er et rekombinant humant monoklonalt antistoff produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster.

### Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Amsparity 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 0,08 mg polysorbat 80 i hver 0,4 ml endose ferdigfylt sprøyte, som tilsvarer 0,2 mg/ml polysorbat 80.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Klar, fargeløs til svært lys brun oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

#### Juvenil idiopatisk artritt

##### *Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt*

Amsparity i kombinasjon med metotreksat er indisert til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos pasienter over 2 år, som har respondert utilstrekkelig på et eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Amsparity kan gis som monoterapi i tilfelle intoleranse mot metotreksat, eller når fortsettelse av behandling med metotreksat ikke er hensiktsmessig (for effekt ved monoterapi, se pkt. 5.1). Adalimumab er ikke studert hos pasienter under 2 år.

##### *Entesittrelatert artritt*

Amsparity er indisert til behandling av aktiv entesittrelatert artritt hos pasienter over 6 år, som har respondert utilstrekkelig på eller som er intolerante overfor konvensjonell behandling (se pkt. 5.1).

#### Pediatrisk plakkpsoriasis

Amsparity er indisert til behandling av alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos barn og ungdom over 4 år, som har respondert utilstrekkelig på eller som er uegnede kandidater for topikal behandling og lysbehandling.

#### Pediatrisk Crohns sykdom

Amsparity er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom hos pediatriske pasienter (over 6 år), som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling inkludert primær

ernæringsterapi og et kortikosteroid og/eller et immunmodulerende legemiddel, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger.

#### Pediatrisk uveitt

Amsparity er indisert til behandling av pediatrisk kronisk ikke-infeksiøs fremre uveitt hos pasienter over 2 år, som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor konvensjonell behandling, eller der konvensjonell behandling ikke er hensiktsmessig.

## **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandling med Amsparity bør startes opp og overvåkes av spesialistlege med erfaring i diagnostikk og behandling av tilstander der Amsparity er indisert. Oftalmologer rådes til å konsultere en passende spesialist før oppstart av behandling med Amsparity (se pkt. 4.4). Pasienter som behandles med Amsparity bør gis et pasientkort med sikkerhetsinformasjon.

Med nødvendig opplæring kan pasientene selv injisere Amsparity dersom legen mener det er forsvarlig, og med nødvendig medisinsk oppfølging.

Under behandling med Amsparity bør annen samtidig terapi (f.eks. kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler) være optimalisert.

#### Dosering

##### Pediatrisk populasjon

###### *Juvenil idiopatisk artritt*

###### Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt fra 2 års alder

Anbefalt dose av Amsparity til pasienter over 2 år med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt er basert på kroppsvekt (tabell 1). Amsparity administreres som subkutan injeksjon annenhver uke.

**Tabell 1. Amsparity-dosering for pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt**

| <b>Kroppsvekt</b> | <b>Dosering</b>     |
|-------------------|---------------------|
| 10 kg til < 30 kg | 20 mg annenhver uke |
| ≥ 30 kg           | 40 mg annenhver uke |

Tilgjengelig data antyder at klinisk respons vanligvis oppnås innen 12 uker. Fortsettelse av behandlingen hos pasienter som ikke responderer innen denne perioden, bør vurderes nøye.

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos pasienter under 2 år ved denne indikasjonen.

Amsparity kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

###### Entesittrelatert artritt

Anbefalt dose av Amsparity til pasienter med entesittrelatert artritt over 6 år er basert på kroppsvekt (tabell 2). Amsparity administreres som subkutan injeksjon annenhver uke.

**Tabell 2. Amsparity-dosering for pasienter med entesittrelatert artritt**

| <b>Kroppsvekt</b> | <b>Dosering</b>     |
|-------------------|---------------------|
| 15 kg til < 30 kg | 20 mg annenhver uke |
| ≥ 30 kg           | 40 mg annenhver uke |

Adalimumab er ikke undersøkt hos pasienter under 6 år med entesittrelatert artritt.

Amsparity kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

#### *Pediatrisk plakkpsoriasis*

Den anbefalte Amsparity-doseringen for pasienter fra 4 til 17 år med plakkpsoriasis er basert på kroppsvekt (tabell 3). Amsparity administreres som subkutan injeksjon.

**Tabell 3. Amsparity-dosering for pediatriske pasienter med plakkpsoriasis**

| <b>Kroppsvekt</b> | <b>Dosering</b>                                                                        |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 15 kg til < 30 kg | Startdose på 20 mg, etterfulgt av 20 mg gitt annenhver uke fra én uke etter startdosen |
| ≥ 30 kg           | Startdose på 40 mg, etterfulgt av 40 mg gitt annenhver uke fra én uke etter startdosen |

Fortsatt behandling utover 16 uker bør vurderes nøye hos en pasient som ikke responderer innen denne tidsperioden.

Dersom ny behandling med Amsparity er indisert bør behandlings- og doseringsretningslinjene ovenfor følges.

Sikkerhet ved bruk av adalimumab hos pediatriske pasienter med plakkpsoriasis er undersøkt med et gjennomsnitt på 13 måneder.

Bruk av adalimumab hos pasienter under 4 år er ikke relevant for denne indikasjonen.

Amsparity kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

#### *Pediatrisk Crohns sykdom*

Anbefalt dose av Amsparity for pasienter fra 6 til 17 år med Crohns sykdom er basert på kroppsvekt (tabell 4). Amsparity administreres som subkutan injeksjon.

**Tabell 4. Amsparity-dosering for pediatriske pasienter med Crohns sykdom**

| <b>Kroppsvekt</b> | <b>Startdose</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Vedlikeholdsdose fra uke 4</b> |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| < 40 kg           | <ul style="list-style-type: none"><li>40 mg ved uke 0 og 20 mg ved uke 2</li></ul> <p>Dersom det er behov for raskere respons på behandlingen og med viten om at bivirkningsrisiko kan være høyere ved bruk av høyere startdose, kan følgende dosering benyttes:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2</li></ul>  | 20 mg annenhver uke               |
| ≥ 40 kg           | <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2</li></ul> <p>Dersom det er behov for raskere respons på behandlingen og med viten om at bivirkningsrisiko kan være høyere ved bruk av høyere startdose, kan følgende dosering benyttes:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2</li></ul> | 40 mg annenhver uke               |

Pasienter som opplever utilstrekkelig respons kan ha nytte av en økning i dosering:

- < 40 kg: 20 mg hver uke
- ≥ 40 kg: 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke

Fortsettelse av behandlingen hos pasienter som ikke responderer innen uke 12, bør vurderes nøye.

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 6 år ved denne indikasjonen.

Amsparity kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

#### *Pediatrisk uveitt*

Anbefalt dose av Amsparity for pediatriske pasienter med uveitt over 2 år er basert på kroppsvekt (tabell 5). Amsparity administreres som subkutan injeksjon.

Det foreligger ikke erfaring med behandling av pediatrisk uveitt med adalimumab uten samtidig behandling med metotreksat.

**Tabell 5. Amsparity-dosering for pediatriske pasienter med uveitt**

| <b>Kroppsvekt</b> | <b>Dosering</b>                                   |
|-------------------|---------------------------------------------------|
| < 30 kg           | 20 mg annenhver uke i kombinasjon med metotreksat |
| ≥ 30 kg           | 40 mg annenhver uke i kombinasjon med metotreksat |

Når behandling med Amsparity startes opp, kan en induksjonsdose på 40 mg for pasienter < 30 kg eller 80 mg for pasienter ≥ 30 kg administreres én uke før oppstart av vedlikeholdsbehandling. Det foreligger ingen kliniske data vedrørende bruk av en induksjonsdose av Amsparity hos barn < 6 år (se pkt. 5.2).

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 2 år ved denne indikasjonen.

Det anbefales at nytte og risiko ved fortsettelse av langtidsbehandling vurderes årlig (se pkt. 5.1).

Amsparity kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

#### Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

Adalimumab er ikke undersøkt hos disse pasientpopulasjonene. Ingen doseanbefaling kan gis.

#### Administrasjonsmåte

Amsparity administreres ved subkutan injeksjon. Fullstendig bruksanvisning for riktig bruk finnes i pakningsvedlegget.

Amsparity er tilgjengelig i andre styrker og formuleringer.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv tuberkulose eller annen alvorlig infeksjon som sepsis, og opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.4).

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

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

##### Infeksjoner

Pasienter som behandles med TNF-antagonister er mer mottagelige for alvorlige infeksjoner. Nedsatt lungefunksjon kan øke risikoen for å utvikle infeksjoner. Derfor må pasienter overvåkes nøye med henblikk på mulige infeksjoner – deriblant tuberkulose – før, under og etter behandling med Amsparity. Da eliminering av adalimumab kan ta opptil fire måneder, bør overvåking fortsette ut denne perioden.

Behandling med Amsparity bør ikke startes opp hos pasienter med aktive infeksjoner, inkludert kroniske eller lokaliserte infeksjoner, før infeksjonene er under kontroll. Hos pasienter som har vært utsatt for tuberkulose eller har reist i områder hvor det er høy risiko for tuberkulose eller endemiske mykoser, som histoplasmosis, koksidiodomykose eller blastomykose, skal nytte og risiko ved behandling med Amsparity avveies før start av behandlingen (se *Andre opportunistiske infeksjoner*).

Pasienter som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandling med Amsparity bør overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisering. Dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis, bør behandling med Amsparity seponeres og passende behandling med antimikrobielle eller antimykotiske legemidler bør startes inntil infeksjonen er under kontroll. Legen bør utvise varsomhet når det vurderes å bruke Amsparity hos pasienter som har hatt gjentatte infeksjoner eller som har underliggende lidelser som predisponerer for infeksjoner, inkludert samtidig bruk av immunsuppressive legemidler.

##### *Alvorlige infeksjoner*

Alvorlige infeksjoner, inkludert sepsis, pga. bakterielle, mykobakterielle, invasive sopp-, parasitt-, virus- og andre opportunistiske infeksjoner som listeriose, legionellose og pneumocystose, er rapportert hos pasienter som behandles med adalimumab.

Andre alvorlige infeksjoner inklusive pneumoni, pyelonefritt, septisk artritt og septikemi er sett i kliniske studier. Sykehusinnleggelse eller fatale følger assosiert med infeksjoner er rapportert.

##### *Tuberkulose*

Det er rapportert tilfeller av tuberkulose, inkludert reaktivering og nyoppstått tuberkulose, hos pasienter som behandles med adalimumab. Rapporter inkluderte tilfeller av pulmonær og ekstrapulmonær (dvs. disseminert) tuberkulose.

Alle pasienter må vurderes med henblikk på både aktiv eller inaktiv («latent») tuberkuløs infeksjon før behandling med Amsparity startes opp. Evalueringen bør omfatte en detaljert medisinsk vurdering av pasientenes tidligere historie med tuberkulose eller mulig tidligere eksponering for mennesker med aktiv tuberkulose samt tidligere og/eller pågående immunsuppressiv behandling. Passende screeningtester (dvs. tuberkulin hudprøve og thoraxrøntgen) bør gjennomføres hos alle pasienter (nasjonale anbefalinger kan brukes). Det anbefales at disse testene og testresultatene registreres i pasientkortet. Forskrivende leger bør være oppmerksom på risikoen for falske negative resultater av tuberkulintest, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller har immunsvikt.

Behandling med Amsparity skal ikke startes opp dersom det diagnostiseres aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3).

I alle situasjoner som er beskrevet under, bør behandlingens nytte-/risikoforhold vurderes nøye.

Hvis latent tuberkulose mistenkes, bør lege som er ekspert på tuberkulose konsulteres.

Hvis latent tuberkulose er diagnostisert, må passende anti-tuberkulose profylaksebehandling startes før behandling med Amsparity begynner, og i samsvar med lokale retningslinjer.

Bruk av anti-tuberkulose profylaksebehandling bør også vurderes før start av behandling med Amsparity hos pasienter med flere eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose til tross for en negativ tuberkulostest, og hos pasienter med en tidligere historie med latent eller aktiv tuberkulose hvor tilstrekkelig behandling ikke kan bekreftes.

Tilfeller av reaktivert tuberkulose har forekommet hos pasienter behandlet med adalimumab til tross for tuberkulose profylaksebehandling. Noen pasienter med vellykket behandling for aktiv tuberkulose, har igjen utviklet tuberkulose under behandling med adalimumab.

Pasienter bør instrueres til å oppsøke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn/symptomer som tyder på tuberkuløs infeksjon (f.eks. vedvarende hoste, vekttap, lavgradig feber, slapphet) under eller etter behandling med Amsparity.

#### *Andre opportunistiske infeksjoner*

Opportunistiske infeksjoner, inkludert invasive soppinfeksjoner er observert hos pasienter som behandles med adalimumab. Disse infeksjonene har ikke konsekvent blitt gjenkjent hos pasienter som tar TNF-antagonister, noe som har ført til forsinkelser av hensiktsmessig behandling, noen ganger med fatale følger.

Hos pasienter som utvikler symptomer som feber, malaise, vekttap, svette, hoste, dyspné og/eller lungeinfiltrat eller andre alvorlige systemiske sykdommer med eller uten samtidig sjokk bør en invasiv soppinfeksjon mistenkes og behandling med Amsparity avbrytes omgående. Diagnostisering og håndtering av empirisk behandling med antimykotika hos disse pasientene, bør skje i samråd med en lege som har erfaring med å behandle pasienter med invasive soppinfeksjoner.

#### Reaktivering av hepatitt B

Reaktivering av hepatitt B har forekommet hos pasienter som behandles med TNF-antagonister inklusive adalimumab, og som er kroniske bærere av viruset (dvs. overflateantigen-positiv). Noen tilfeller var fatale. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av Amsparity-behandling. For pasienter som testes positiv for hepatitt B-infeksjon, anbefales det å konsultere en lege med ekspertise på behandling av hepatitt B.

HBV-bærere som krever behandling med Amsparity bør overvåkes nøye med hensyn på sykdomstegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandlingen og flere måneder etter avsluttet behandling. Tilstrekkelig data om behandling av pasienter som er HBV-bærere med antiviralterapi for å forebygge HBV-reaktivering, samtidig med TNF-antagonistterapi, er ikke tilgjengelig. Amsparity bør seponeres hos pasienter som utvikler HBV-reaktivering og effektiv antiviralterapi med passende støttebehandling bør startes.

#### Nevrologiske hendelser

TNF-antagonister, også adalimumab, er i sjeldne tilfeller satt i sammenheng med oppblussing eller forverring av kliniske symptomer og/eller radiografisk indikasjon på demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet, inkludert multippel sklerose og optikusneuritt, og perifer demyeliniserende sykdom, inkludert Guillain-Barré syndrom. Forskrivende lege bør utvise varsomhet når Amsparity vurderes til pasienter med tidligere eksisterende eller nylig oppståtte demyeliniserende sykdommer i det sentrale- eller perifere nervesystemet. Seponering av Amsparity bør vurderes dersom noen av disse sykdommene utvikles. Det er en kjent sammenheng mellom intermediaær uveitt og demyeliniserende

sykdom i sentralnervesystemet. Nevrologisk undersøkelse bør gjennomføres hos pasienter med ikke-infeksiøs intermediær uveitt før oppstart av behandling med Amsparity og regelmessig under behandlingen, for å sjekke for pre-eksisterende eller utviklende demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet.

### Allergiske reaksjoner

Alvorlige allergiske reaksjoner forbundet med adalimumab var sjelden i kliniske studier. Ikke-alvorlige allergiske reaksjoner forbundet med adalimumab var mindre vanlige i kliniske studier. Rapporter om alvorlige allergiske reaksjoner, inkludert anafylaksi, har blitt mottatt etter administrasjon av adalimumab. Hvis det oppstår anafylaktiske reaksjoner eller annen alvorlig allergisk reaksjon, må administreringen av Amsparity seponeres umiddelbart og nødvendig behandling initieres.

### Immunosuppresjon

I en studie med 64 pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med adalimumab, ble det ikke funnet bevis for nedsettelse av forsinket hypersensitivitet, nedsettelse av immunglobulinnivåer eller forandring av telte effektor T-, B-, NK-celler, monocytter/makrofager og nøytrofile.

### Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

I kontrollerte kliniske studier med TNF-antagonister ble det observert flere tilfeller med maligniteter inkludert lymfom hos pasienter behandlet med TNF-antagonister sammenlignet med pasienter i kontrollgruppen. Forekomsten var likevel lav. Etter markedsføring er tilfeller med leukemi hos pasienter som ble behandlet med en TNF-antagonist, rapportert. Pasienter med revmatoid artritt med langvarig, svært aktiv, inflammatorisk sykdom har økt risiko for lymfomer og leukemi. Dette kompliserer estimering av risiko. Med nåværende kunnskap kan det ikke utelukkes at pasienter som behandles med TNF-antagonister har en mulig risiko for utvikling av lymfomer, leukemi og andre maligniteter.

Etter markedsføring har det blitt rapportert om maligniteter, noen fatale, hos barn, ungdom og unge voksne (opptil 22 år) som ble behandlet med TNF-antagonister, inkludert adalimumab (start av behandling  $\leq$  18 år). Omtrent halvparten av tilfellene var lymfomer. Andre tilfeller representerte forskjellige maligniteter og inkluderte sjeldne maligniteter som vanligvis er assosiert med immunosuppresjon. Risiko for utvikling av maligniteter hos barn og ungdom som er behandlet med TNF-antagonister, kan ikke utelukkes.

Sjeldne tilfeller av hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter behandlet med adalimumab er sett etter markedsføring. Denne sjeldne typen T-cellelymfom har en meget aggressiv sykdomsprogresjon og er vanligvis fatal. Noen av tilfellene med hepatosplenisk T-cellelymfom med adalimumab har skjedd hos unge voksne som samtidig ble behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin for inflammatorisk tarmsykdom. Den potensielle risikoen ved samtidig bruk av azatioprin eller 6-merkaptopurin og adalimumab bør vurderes nøye. Man kan ikke utelukke en risiko for å utvikle hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter som behandles med Amsparity (se pkt. 4.8).

Det er ikke utført studier som inkluderer pasienter med tidligere malignitet eller hos pasienter som fortsetter med behandling av adalimumab etter utvikling av malignitet. Ekstra varsomhet bør derfor utvises når behandling med adalimumab vurderes hos disse pasientene (se pkt. 4.8).

Alle pasienter, særlig de med en tidligere omfattende immunosuppressiv behandling eller psoriasis pasienter med en tidligere PUVA-behandling bør undersøkes for tilstedeværelse av ikke-melanom hudkreft før og under behandling med Amsparity. Melanom og merkelcellekarsinom har også blitt rapportert hos pasienter behandlet med TNF-antagonister, inkludert adalimumab (se pkt. 4.8).

I en klinisk studie som undersøkte bruken av en annen TNF-antagonist, infliksimab, hos pasienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), ble flere maligniteter, mest i lungene

eller hode og nakke, rapportert hos pasienter som fikk infliksimab sammenlignet med kontrollgruppen. Alle pasientene var tidligere storrykere. Derfor skal forsiktighet utvises når en TNF-antagonist brukes hos KOLS-pasienter, og hos pasienter som pga. storryking har økt risiko for malignitet.

Basert på nåværende data er det ikke kjent om adalimumabbehandling påvirker risikoen for å utvikle dysplasi eller tykktarmskreft. Alle pasienter med ulcerøs kolitt som har økt risiko for dysplasi eller kolonkarsinom (for eksempel pasienter med langvarig ulcerøs kolitt eller primær skleroserende kolangitt), eller som har en forhistorie med dysplasi eller kolonkarsinom, bør regelmessig screenes for dysplasi før terapi initieres og gjennom hele sykdomsforløpet. Denne evalueringen skal omfatte koloskopi og biopsi etter lokale anbefalinger.

### Hematologiske reaksjoner

Sjeldne tilfeller av pancytopeni inkludert aplastisk anemi er rapportert med TNF-antagonister. Bivirkninger i form av hematologiske reaksjoner, inkludert klinisk signifikant cytopeni (f. eks. trombocytopeni, leukopeni) er rapportert ved bruk av adalimumab. Alle pasienter bør rådes til øyeblikkelig å søke medisinsk hjelp hvis de utvikler tegn og symptomer på blod dyskrasier (f. eks. vedvarende feber, bloduttredelser, blødninger, blekhet) under behandling med Amsparity. Seponering av behandling med Amsparity bør vurderes hos pasienter med bekreftet signifikante hematologiske abnormaliteter.

### Vaksinasjoner

Like antistoffresponser på standard 23-valent pneumokokkvaksinasjon og influensatrivalent-virusvaksinasjon ble observert i en studie med 226 voksne pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med adalimumab eller placebo. Ingen data om sekundær overføring av infeksjon med levende vaksiner hos pasienter som får adalimumab er tilgjengelig.

Det anbefales, hvis mulig, at pediatrike pasienter vaksineres i tråd med gjeldende vaksinasjonsveiledninger før behandling med adalimumab startes.

Pasienter som behandles med adalimumab, kan få samtidige vaksinasjoner, med unntak av levende vaksiner. Administrasjon av levende vaksiner (f.eks. BCG vaksine) på spedbarn eksponert for adalimumab intrauterint anbefales ikke før 5 måneder etter morens siste injeksjon med adalimumab under graviditeten.

### Kongestiv hjertesvikt

I en klinisk studie med en annen TNF-antagonist er det observert forverret kongestiv hjertesvikt og økt mortalitet på grunn av kongestiv hjertesvikt. Tilfeller med forverret kongestiv hjertesvikt er også rapportert hos pasienter som fikk adalimumab. Det bør utvises varsomhet ved bruk av Amsparity hos pasienter med lett hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Amsparity er kontraindisert ved moderat eller alvorlig hjertesvikt (se pkt. 4.3). Behandling med Amsparity skal seponeres hos pasienter som utvikler nye eller forverrede symptomer på kongestiv hjertesvikt.

### Autoimmun aktivitet

Behandling med Amsparity kan forårsake dannelse av autoimmune antistoffer. Effekten av langtidsbehandling med adalimumab med hensyn til utvikling av autoimmune sykdommer er ukjent. Dersom en pasient etter behandling med Amsparity utvikler symptomer på lupuslignende syndrom og er positiv for antistoffer mot dobbelkjedet DNA, skal videre behandling med Amsparity stoppes (se pkt. 4.8).

### Samtidig bruk av biologiske DMARDs eller TNF-antagonister

Alvorlige infeksjoner ble observert i kliniske studier med samtidig bruk av anakinra og en annen TNF-antagonist, etanercept, uten å gi tillegg av klinisk effekt sammenlignet med etanercept alene.

På grunn av egenskapene til de bivirkningene som er sett med kombinasjonsbehandling med etanercept og anakinra, kan kombinasjonen med anakinra og andre TNF-antagonister også resultere i lignende toksisitet. Kombinasjonen av adalimumab og anakinra anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av adalimumab med andre biologiske DMARDs (f.eks. anakinra og abatacept) eller andre TNF-antagonister anbefales ikke basert på mulig økt risiko for infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner og andre potensielle farmakologiske interaksjoner (se pkt. 4.5).

### Kirurgi

Det er begrenset erfaring med hensyn til sikkerhet ved kirurgiske inngrep hos pasienter behandlet med adalimumab. Den lange halveringstiden for adalimumab bør tas med i vurderingen når det planlegges kirurgiske inngrep. En pasient som må opereres under behandling med Amsparity skal følges nøye opp med tanke på infeksjoner, og nødvendige tiltak må iverksettes. Det er begrenset erfaring med hensyn til sikkerhet hos pasienter som får artroplastikk mens de behandles med adalimumab.

### Tynntarmobstruksjon

Manglende respons på behandling av Crohns sykdom kan indikere forekomst av fibrotisk striktur som kan kreve kirurgisk behandling. Tilgjengelige data antyder at adalimumab ikke forverrer eller forårsaker strikturer.

### Eldre

Forekomsten av alvorlige infeksjoner hos pasienter over 65 år (3,7 %) som ble behandlet med adalimumab var høyere enn hos pasienter under 65 år (1,5 %). Noen av disse hadde dødelig utgang. Man skal være særlig oppmerksom på risiko for infeksjoner når eldre pasienter behandles.

### Pediatrisk populasjon

Se vaksinasjoner over.

### Hjelpestoffer med kjent effekt

#### *Polysorbat*

Dette legemidlet inneholder polysorbat 80. Amsparity 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 0,08 mg polysorbat 80 i hver 0,4 ml endose ferdigfylt sprøyte, som tilsvarer 0,2 mg/ml polysorbat 80. Polysorbat 80 kan forårsake overfølsomhetsreaksjoner.

#### *Natrium*

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 0,4 ml dose, og er så godt som «natriumfritt».

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Adalimumab har vært undersøkt hos pasienter med revmatoid artritt, polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og psoriasisartritt som får adalimumab som monoterapi og hos de som samtidig får metotreksat. Antistoffdannelsen var lavere når adalimumab ble gitt sammen med metotreksat sammenlignet med bruk som monoterapi. Administrasjon av adalimumab uten metotreksat ga økt dannelse av antistoffer, økt clearance og redusert effekt av adalimumab (se pkt. 5.1).

Kombinasjonen av Amsparity og anakinra er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 «Samtidig bruk av biologiske DMARDs eller TNF-antagonister»).

Kombinasjonen av Amsparity og abatacept er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 «Samtidig bruk av biologiske DMARDs eller TNF-antagonister»).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder bør vurdere å benytte sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette å bruke det i minst fem måneder etter siste Amsparity-behandling.

##### Graviditet

Et stort antall (omtrent 2100) av prospektivt innsamlede graviditeter eksponert for adalimumab som resulterte i levende fødsel med kjent utfall, inkludert mer enn 1500 eksponert i første trimester, indikerer ikke en økning i forekomsten av misdannelser hos nyfødte.

I en prospektiv kohort registerstudie, ble det inkludert 257 kvinner med revmatoid artritt (RA) eller Crohns sykdom (CD) behandlet med adalimumab i minimum første trimester og 120 kvinner med RA eller CD som ikke var behandlet med adalimumab. Det primære endepunktet var prevalensen av alvorlig fødselsdefekt. Forekomsten av graviditeter med minst en levende nyfødt med alvorlig fødselsdefekt var 6/69 (8,7 %) hos kvinner med RA behandlet med adalimumab og 5/74 (6,8 %) hos ubehandlede kvinner med RA (ikke-justert OR 1,31, 95 % KI 0,38–4,52) og 16/152 (10,5 %) hos kvinner med CD behandlet med adalimumab og 3/32 (9,4 %) hos ubehandlede kvinner med CD (ikke-justert OR 1,14, 95 % KI 0,31–4,16). Den justerte OR (tatt hensyn til forskjeller ved baseline) var 1,10 (95 % KI 0,45–2,73) ved kombinasjon av RA og CD. Det var ingen distinkte forskjeller mellom adalimumab-behandlede og ubehandlede kvinner for de sekundære endepunktene spontanabort, mindre fødselsdefekter, prematur fødsel, størrelse ved fødsel, og alvorlige eller opportunistiske infeksjoner, og ingen dødfødsler eller maligniteter ble rapportert. Tolkningen av data kan være påvirket av metodebegrensninger i studien, inkludert begrenset utvalgsstørrelse og ikke-randomisert design.

I en toksisitetsstudie av fosterutvikling hos aper var det ingen indikasjon på maternell toksisitet, embryotoksisitet eller teratogenisitet. Prekliniske data vedrørende postnatal toksisitet på grunn av adalimumab er ikke tilgjengelige (se pkt. 5.3).

På grunn av hemming av TNF $\alpha$  kan adalimumab som gis i løpet av graviditeten påvirke den normale immunresponsen hos nyfødte. Adalimumab skal kun brukes under graviditet dersom det er helt nødvendig.

Adalimumab kan passere placenta og over i serumet hos spedbarn født av kvinner behandlet med adalimumab under graviditet. Som konsekvens kan slike spedbarn ha høyere risiko for infeksjon. Administrasjon av levende vaksiner (f.eks. BCG vaksine) på spedbarn eksponert for adalimumab intrauterint anbefales ikke før 5 måneder etter morens siste injeksjon med adalimumab under graviditeten.

##### Amming

Begrenset informasjon fra publisert litteratur indikerer at adalimumab skilles ut i morsmelk ved svært lave konsentrasjoner med tilstedeværelse av adalimumab i morsmelk ved konsentrasjoner på 0,1 % til 1 % av serumnivåene hos mor. Immunoglobulin G proteiner gitt oralt gjennomgår proteolyse i tarmen og har dårlig biotilgjengelighet. Det forventes ingen effekter på den nyfødte/spedbarn som ammes. Amsparity kan derfor benyttes ved amming.

##### Fertilitet

Prekliniske data vedrørende påvirkning på fertilitet av adalimumab er ikke tilgjengelig.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Adalimumab kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vertigo og svekket syn kan oppstå etter administrering av Amsparity, (se pkt. 4.8.).

#### 4.8 Bivirkninger

##### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Adalimumab er undersøkt hos 9506 pasienter i pivotale kontrollerte og åpne studier i opptil 60 måneder eller mer. Disse studiene inkluderte pasienter med nydiagnostisert og langvarig revmatoid artritt, juvenil idiopatisk artritt (polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt) og pasienter med aksial spondylartritt (Bekhterevs sykdom/ankyloserende spondylitt og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt), psoriasisartritt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, psoriasis, hidrosadenitt og uveitt. De pivotale kontrollerte studiene som inkluderer 6089 pasienter som ble behandlet med adalimumab og 3801 pasienter som fikk placebo eller aktiv kontroll i løpet av kontrollperioden.

Andelen pasienter som fikk seponert behandlingen på grunn av bivirkninger under den dobbeltblinde, kontrollerte delen av pivotale studier, var 5,9 % for pasienter som fikk adalimumab og 5,4 % for pasienter i kontrollgrupper.

De mest vanlig rapporterte bivirkninger er infeksjoner (som nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon og sinusitt), reaksjoner på injeksjonssted (erytem, kløe, blødning, smerter eller hevelse), hodepine og smerter i skjelett og muskulatur.

Alvorlige bivirkninger er rapportert for adalimumab. TNF-antagonister som adalimumab påvirker immunsystemet og bruk av dem kan påvirke kroppens forsvar mot infeksjon og kreft. Fatale og livstruende infeksjoner (inklusive sepsis, opportunistiske infeksjoner og TB), HBV-reakivering og forskjellige maligniteter (inklusive leukemi, lymfom og HSTCL) er også rapportert ved bruk av adalimumab.

Alvorlige hematologiske, nevrologiske og autoimmune reaksjoner er også rapportert. Disse inkluderer sjeldne tilfeller av pancytopeni, aplastisk anemi, sentrale og perifere demyeliniseringsforstyrrelser og tilfeller av lupus, lupusrelaterte tilstander og Stevens-Johnson syndrom.

##### Pediatrisk populasjon

Generelt hadde bivirkninger hos barn samme frekvens og type som hos voksne pasienter.

##### Bivirkningstabell

Følgende liste av bivirkninger er basert på erfaring fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring og er vist i henhold til organklasser og forekomst i tabell 6 nedenfor: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Den høyeste frekvens som er sett blant de forskjellige indikasjonene er inkludert. Dersom det finnes ytterligere informasjon et annet sted i pkt. 4.3, 4.4. og 4.8 vil denne bli merket med stjerne (\*) i organklasser og frekvenskolonnen.

**Tabell 6. Bivirkninger**

| Organklasser                         | Frekvens      | Bivirkninger                                                                                                                        |
|--------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer* | Svært vanlige | Luftveisinfeksjon (inkludert nedre og øvre luftveisinfeksjon, pneumoni, sinusitt, faryngitt, nasofaryngitt og herpesvirus pneumoni) |

| Organklassesystem                                                              | Frekvens       | Bivirkninger                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                | Vanlige        | Systemiske infeksjoner (inkludert sepsis, candidiasis og influensa), intestinale infeksjoner (inkludert viral gastroenteritt), hud- og bløtvevinfeksjoner (inkludert paronyki, cellulitt, impetigo, nekrotiserende fasciitt og herpes zoster), øreinfeksjoner, orale infeksjoner (inkludert herpes simplex, oral herpes, tanninfeksjoner), infeksjoner i reproduksjonsorgan (inkludert vulvovaginal soppinfeksjon), urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt), soppinfeksjoner, leddinfeksjoner |
|                                                                                | Mindre vanlige | Nevrologiske infeksjoner (inkludert viral meningitt), opportunistiske infeksjoner og tuberkulose (inkludert koksidioidomykose, histoplamose og mycobacterium avium-kompleks-infeksjon) bakterieinfeksjoner, øyeinfeksjoner, divertikulitt <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                             |
| Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)* | Vanlige        | Hudkreft unntatt melanom (inkludert basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom), godartet svulst                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                                | Mindre vanlige | Lymfom**, solid organneoplasme (inkludert brystkreft, svulst i lunge, svulst i skjoldbruskkjertel), melanom**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                | Sjeldne        | Leukemi <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                | Ikke kjent     | Hepatosplenisk T-cellelymfom <sup>1</sup> , merkelcellekarsinom (nevroendokrint karsinom i hud) <sup>1</sup> , Kaposi sarkom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer*                                        | Svært vanlige  | Leukopeni (inkludert nøytropeni og agranulocytose), anemi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                | Vanlige        | Leukocytose, trombocytopeni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                                | Mindre vanlige | Idiopatisk trombocytopenisk purpura                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                | Sjeldne        | Pancytopeni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Forstyrrelser i immunsystemet*                                                 | Vanlige        | Hypersensitivitet, allergier (inkludert sesongbetinget allergi)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

| Organklassesytem                             | Frekvens       | Bivirkninger                                                                                                                           |
|----------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                              | Mindre vanlige | Sarkoidose <sup>1</sup> ,<br>vaskulitt                                                                                                 |
|                                              | Sjeldne        | Anafylaksi <sup>1</sup>                                                                                                                |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Svært vanlige  | Lipidøkning                                                                                                                            |
|                                              | Vanlige        | Hypokalemi,<br>forhøyet urinsyre,<br>unormale natriumverdier i blod,<br>hypokalsemi,<br>hyperglykemi,<br>hypofosfatemi,<br>dehydrering |
| Psykiatriske lidelser                        | Vanlige        | Humørforandringer (inkludert depresjon),<br>angst,<br>søvnløshet                                                                       |
| Nevrologiske sykdommer*                      | Svært vanlige  | Hodepine                                                                                                                               |
|                                              | Vanlige        | Parestesier (inkludert hypoestesi),<br>migrene,<br>kompresjon av nerverot                                                              |
|                                              | Mindre vanlige | Cerebrovaskulær sykdom <sup>1</sup> ,<br>tremor,<br>nevropati                                                                          |
|                                              | Sjeldne        | Multippel sklerose<br>demyeliniseringsforstyrrelser (f.eks. optisk nevritt,<br>Guillain-Barré syndrom) <sup>1</sup>                    |
| Øyesykdommer                                 | Vanlige        | Synsforstyrrelser,<br>konjunktivitt,<br>blefaritt,<br>hevelse i øye                                                                    |
|                                              | Mindre vanlige | Diplopi                                                                                                                                |
| Sykdommer i øre og labyrint                  | Vanlige        | Svimmelhet                                                                                                                             |
|                                              | Mindre vanlige | Døvhets,<br>øresus                                                                                                                     |
| Hjertesykdommer*                             | Vanlige        | Takykardi                                                                                                                              |
|                                              | Mindre vanlige | Hjerteinfarkt <sup>1</sup> ,<br>arytmi,<br>kongestiv hjertesvikt                                                                       |
|                                              | Sjeldne        | Hjertestans                                                                                                                            |

| <b>Organklassesystem</b>                                | <b>Frekvens</b> | <b>Bivirkninger</b>                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Karsykdommer                                            | Vanlige         | Hypertensjon, flushing, hematom                                                                                            |
|                                                         | Mindre vanlige  | Aortaaneurisme, vaskulær arteriell okklusjon, tromboflebitt                                                                |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum* | Vanlige         | Astma, dyspné, hoste                                                                                                       |
|                                                         | Mindre vanlige  | Lungeemboli <sup>1</sup> , interstitiell lungesykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom, pneumonitt, hydrothorax <sup>1</sup> |
|                                                         | Sjeldne         | Lungefibrose <sup>1</sup>                                                                                                  |
| Gastrointestinale sykdommer                             | Svært vanlige   | Abdominale smerter, kvalme og oppkast                                                                                      |
|                                                         | Vanlige         | Gastrointestinal blødning, dyspepsi, refluksøsofagitt (GERD), Sjøgrens syndrom                                             |
|                                                         | Mindre vanlige  | Pankreatitt, dysfagi, ansiktsødem                                                                                          |
|                                                         | Sjeldne         | Intestinal perforasjon <sup>1</sup>                                                                                        |
| Sykdommer i lever og galleveier*                        | Svært vanlige   | Stigning i leverenzymer                                                                                                    |
|                                                         | Mindre vanlige  | Kolecystitt og kolelittiasis, hepatisk steatose, forhøyet bilirubin i blod                                                 |
|                                                         | Sjeldne         | Hepatitt, reaktivering av hepatitt B <sup>1</sup> , autoimmun hepatitt <sup>1</sup>                                        |
|                                                         | Ikke kjent      | Leversvikt <sup>1</sup>                                                                                                    |
| Hud- og underhudssykdommer                              | Svært vanlige   | Utslett (inkludert eksfoliativt utslett)                                                                                   |

| Organklassesystem                                          | Frekvens       | Bivirkninger                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                            | Vanlige        | Forverring eller nytt tilfelle av psoriasis (inkludert palmopantar pustuløs psoriasis) <sup>1</sup> ,<br>urtikaria,<br>blåmerker (inkludert purpura),<br>dermatitt (inkludert eksem),<br>onychoclasia,<br>hyperhidrose,<br>alopeci <sup>1</sup> ,<br>pruritus |
|                                                            | Mindre vanlige | Nattesvette,<br>arrdannelse                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                            | Sjeldne        | Erythema multiforme <sup>1</sup> ,<br>Stevens-Johnson syndrom <sup>1</sup> ,<br>angioødem <sup>1</sup> ,<br>kutan vaskulitt <sup>1</sup> ,<br>lichenoid hudreaksjon <sup>1</sup>                                                                              |
|                                                            | Ikke kjent     | Forverring av symptomer på dermatomyositt <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                        |
| Sykdommer i muskler og bindevev                            | Svært vanlige  | Smerter i skjelett og muskulatur                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                            | Vanlige        | Muskelpasmer (inkludert forhøyet kreatinfosfokinase i blod)                                                                                                                                                                                                   |
|                                                            | Mindre vanlige | Rabdomyolyse,<br>systemisk lupus erythematosus                                                                                                                                                                                                                |
|                                                            | Sjeldne        | Lupuslignende syndrom <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                            |
| Sykdommer i nyre og urinveier                              | Vanlige        | Nedsatt nyrefunksjon,<br>hematuri                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                            | Mindre vanlige | Nokturi                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer                 | Mindre vanlige | Erektile dysfunksjoner                                                                                                                                                                                                                                        |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet* | Svært vanlige  | Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert erytem på injeksjonsstedet)                                                                                                                                                                                         |
|                                                            | Vanlige        | Brystmerter,<br>ødem,<br>pyreksi <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                            | Mindre vanlige | Inflammasjon                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Undersøkelser*                                             | Vanlige        | Koagulasjons- og blødningsforstyrrelser (inkludert forlenget aktivert partiell tromboplastintid),<br>positiv test på autoantistoff (inkludert dobbeltkjedet DNA antistoff),<br>forhøyet laktatdehydrogenase i blod                                            |
|                                                            | Ikke kjent     | Økt vekt <sup>2)</sup>                                                                                                                                                                                                                                        |

| Organklasser                                                      | Frekvens | Bivirkninger       |
|-------------------------------------------------------------------|----------|--------------------|
| Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer | Vanlige  | Nedsatt tilhelning |

\* ytterligere informasjon finnes i pkt. 4.3, 4.4. og 4.8

\*\* inkludert åpne forlengelsestudier

<sup>1</sup> inkluderer data fra spontanrapportering

<sup>2</sup> I løpet av en behandlingsperiode på 4-6 uker lå den gjennomsnittlige vektendringen fra utgangspunktet på mellom 0,3 kg og 1,0 kg for adalimumab sammenlignet med mellom -0,4 kg og 0,4 kg for placebo ved indikasjoner til voksne. En vektøkning på 5-6 kg er også observert i langtids utvidelsesstudier med gjennomsnittlig eksponeringstid på omtrent 1-2 år uten kontrollgruppe, spesielt hos pasienter med Crohns sykdom og ulcerøs kolitt. Mekanismen bak denne effekten er uklar, men kan ha sammenheng med adalimumabs antiinflammatoriske virkning.

### Uveitt

Sikkerhetsprofilen for pasienter med uveitt behandlet med adalimumab annenhver uke er i overensstemmelse med den kjente sikkerhetsprofilen til adalimumab.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Reaksjoner på injeksjonsstedet*

I de pivotale kontrollerte studiene hos voksne og barn fikk 12,9 % av pasientene som ble behandlet med adalimumab reaksjoner på injeksjonsstedet (erytem og/eller kløe, blødning, smerter eller hevelse), sammenlignet med 7,2 % av pasientene som fikk placebo eller aktiv kontroll. Det var oftest ikke nødvendig å seponere legemidlet på grunn av reaksjonen på injeksjonsstedet.

#### *Infeksjoner*

I de pivotale kontrollerte studiene hos voksne og barn var infeksjonsfrekvensen 1,51 per pasientår blant pasienter behandlet med adalimumab og 1,46 per pasientår for pasienter som fikk placebo eller aktiv kontroll. Infeksjonene var primært nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjoner og sinusitt. De fleste pasientene fortsatte behandling med adalimumab etter at infeksjonen var over.

Forekomsten av alvorlige infeksjoner var 0,04 per pasientår blant adalimumab-behandlede pasienter og 0,03 per pasientår blant pasienter som fikk placebo eller aktiv kontroll.

I kontrollerte og åpne studier hos voksne og pediatriske studier med adalimumab er det rapportert alvorlige infeksjoner (inkludert fatale reaksjoner, hvilket forekom sjeldent); tuberkulose (inkludert miliær og ekstrapulmonær lokalisasjon) og invasive opportunistiske infeksjoner (f.eks. disseminert eller ekstrapulmonal histoplasmose, blastomykose, koksidioidomykose, pneumocystose, candidiasis, aspergillose og listeriose). De fleste tilfellene av tuberkulose oppsto i løpet av de første åtte månedene etter behandlingsstart og kan reflektere gjenoppblussing av latent sykdom.

#### *Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer*

Ingen maligniteter ble sett hos 249 pediatriske pasienter med en eksponering på 655,6 pasientår under kliniske studier med adalimumab hos pasienter med juvenil idiopatisk artritt (polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt). I tillegg ble ingen maligniteter sett hos 192 pediatriske pasienter med en eksponering på 498,1 pasientår under kliniske studier med adalimumab hos pediatriske pasienter med Crohns sykdom. Ingen maligniteter ble sett hos 77 pediatriske pasienter med en eksponering på 80,0 pasientår under en klinisk studie med adalimumab hos pediatriske pasienter med kronisk plakkpsoriasis. Det ble ikke observert maligniteter hos 60 pediatriske pasienter med en

eksponering på 58,4 pasientår under en klinisk studie med adalimumab hos pediatriske pasienter med uveitt.

Under de kontrollerte delene av pivotale kliniske studier med adalimumab hos voksne, som varte i minimum 12 uker hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, psoriasisartritt, psoriasis, hidrosadenitt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt og uveitt, var forekomsten (95 % konfidensintervall) av de observerte maligniteter, andre enn lymfomer og ikke-melanom hudkreft, 6,8 (4,4, 10,5) per 1000 pasientår blant 5291 pasienter som ble behandlet med adalimumab *versus* 6,3 (3,4, 11,8) per 1000 pasientår blant 3444 pasienter i kontrollgruppen (median varighet for behandlingen var 4,0 måneder for adalimumab og 3,8 måneder for pasienter i kontrollgruppen). Forekomsten (95 % konfidensintervall) for ikke-melanom hudkreft var 8,8 (6,0, 13,0) per 1000 pasientår blant pasienter som ble behandlet med adalimumab og 3,2 (1,3, 7,6) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen. Av disse hudkrefttypene forekom (95 % konfidensintervall) plateepitelkarsinom med frekvensen 2,7 (1,4, 5,4) per 1000 pasientår blant pasienter som ble behandlet med adalimumab og 0,6 (0,1, 4,5) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen. Forekomsten (95 % konfidensintervall) for lymfomer var 0,7 (0,2, 2,7) per 1000 pasientår blant pasienter som ble behandlet med adalimumab og 0,6 (0,1, 4,5) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen.

Når man kombinerer de kontrollerte delene til disse studiene og pågående og avsluttede åpne studier, med en gjennomsnittsvarighet på ca. 3,3 år, inkludert 6427 pasienter og mer enn 26 439 pasientår, er den observerte forekomsten av maligniteter, foruten lymfomer og ikke-melanom hudkreft, ca. 8,5 per 1000 pasientår. Den observerte forekomsten for ikke-melanom hudkreft er på ca. 9,6 per 1000 pasientår, og den observerte forekomsten for lymfomer er ca. 1,3 per 1000 pasientår.

I perioden etter markedsføring fra januar 2003 til desember 2010, hovedsakelig hos pasienter med revmatoid artritt, er den spontant observerte forekomsten for maligniteter ca. 2,7 per 1000 pasientår. De spontant observerte forekomstene for ikke-melanom hudkreft og lymfomer er henholdsvis ca. 0,2 og 0,3 per 1000 pasientår (se pkt. 4.4).

Sjeldne tilfeller av hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter behandlet med adalimumab er rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

#### *Autoantistoffer*

Serumprøver fra pasienter ble analysert for autoantistoffer på flere tidspunkter i studiene I – V ved revmatoid artritt. Blant pasienter med negative verdier ved baseline for antinukleære antistoff i disse studiene ble 11,9 % av pasientene som ble behandlet med adalimumab og 8,1 % av pasientene i kontrollgruppene angitt å ha positive verdier ved uke 24. To pasienter av de 3441 som ble behandlet med adalimumab i alle studiene av revmatoid artritt og psoriasisartritt utviklet kliniske tegn på nyutviklet lupuslignende syndrom. Pasientene ble bedre etter at behandlingen ble avbrutt. Ingen pasienter utviklet lupusnefritt eller symptomer i sentralnervesystemet.

#### *Bivirkninger i lever og galleveier*

I kontrollerte fase 3 studier med adalimumab hos pasienter med revmatoid artritt og psoriasisartritt med en varighet på kontrollperioden varierende fra 4 til 104 uker, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 3,7 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,6 % av pasientene i kontrollgruppen.

I kontrollerte fase 3-studier med adalimumab hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 4 til 17 år og entesittrelatert artritt i alderen 6 til 17 år, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 6,1 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,3 % av pasientene i kontrollgruppen. De fleste stigninger i ALAT oppstod ved samtidig bruk av metotreksat. Det var ingen stigninger i ALAT  $\geq 3 \times \text{ULN}$  i fase 3-studien med adalimumab hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 2 til  $< 4$  år.

I kontrollerte fase 3-studier med adalimumab hos pasienter med Crohns sykdom og ulcerøs kolitt med en varighet på kontrollperioden varierende fra 4 til 52 uker, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times$  ULN hos 0,9 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 0,9 % av pasientene i kontrollgruppen.

I fase 3-studien med adalimumab hos pasienter med pediatrik Crohns sykdom som evaluerte effekt og sikkerhet av to kroppsvektjusterte vedlikeholdsdoseregimer etter kroppsvektjustert induksjonsbehandling opptil 52 ukers behandling, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times$  ULN hos 2,6 % (5/192) av pasientene hvor 4 av de fikk samtidig immundempende behandling ved baseline.

I kontrollerte fase 3-studier med adalimumab hos pasienter med plakkpsoriasis med en kontrollperiode varierende fra 12 til 24 uker, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times$  ULN hos 1,8 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,8 % av pasientene i kontrollgruppen.

Ingen stigninger i ALAT  $\geq 3 \times$  ULN ble sett i fase 3-studier med adalimumab hos pediatriske pasienter med plakkpsoriasis.

I kontrollerte studier med adalimumab (startdoser på 80 mg ved uke 0 etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra og med uke 1) hos voksne pasienter med uveitt opptil 80 uker, med en median eksponering på 166,5 dager hos pasientene behandlet med adalimumab og 105,0 dager hos pasientene i kontrollgruppen, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times$  ULN hos 2,4 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 2,4 % av pasientene i kontrollgruppen.

På tvers av alle indikasjoner i kliniske studier var pasienter med stigning i ALAT asymptomatiske, og i de fleste tilfeller var stigningene forbigående ved fortsatt behandling. Imidlertid har det også etter markedsføring vært rapportert leversvikt samt mindre alvorlige leversykdommer som kan oppstå før leversvikt, for eksempel hepatitt inkludert autoimmun hepatitt hos pasienter som får adalimumab.

#### Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

I studier med Crohns sykdom hos voksne var forekomsten av maligne og alvorlige infeksjonsrelaterte bivirkninger høyere ved kombinasjon av adalimumab og azatioprin/6-merkaptopurin, sammenlignet med adalimumab alene.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det ble ikke observert dosebegrensende toksisitet under kliniske utprøvnings. Høyeste doseringsnivå som har vært undersøkt er multiple intravenøse doser på 10 mg/kg som er ca. 15 ganger større enn anbefalt dose.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiva, tumornekrosefaktor alfa (TNF- $\alpha$ )-hemmere.  
ATC-kode: L04A B04

Amsparity er et biotilsvarende («biosimilar») legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

## Virkningsmekanisme

Adalimumab binder seg spesifikt til TNF og nøytraliserer TNFs biologiske funksjon ved å blokkere interaksjonen med TNF-reseptorene p55 og p75 på celleoverflaten.

Adalimumab modulerer også biologiske responser som induseres eller reguleres av TNF, deriblant endringer i mengden av adhesjonsmolekyler som er ansvarlige for leukocyttmigrasjonen (ELAM-1, VCAM-1 og ICAM-1 med en IC50 på 0,1–0,2 nM).

## Farmakodynamiske effekter

Etter behandling med adalimumab, ble det hos pasienter med revmatoid artritt observert hurtig reduksjon i nivåene på akutfasereaktantene (C-reaktivt protein (CRP) og senkningsreaksjonen (SR)) og serumcytokinene (IL-6) sammenlignet med verdier ved oppstart. Serumnivåene til matriks metalloproteinaser (MMP-1 og MMP-3) som forårsaker vevsremodelleringen ansvarlig for bruskødeleggelse avtok også etter administrasjon av adalimumab. Pasienter behandlet med adalimumab opplevde vanligvis en bedring av disse hematologiske tegnene på kronisk inflammasjon.

En rask reduksjon i CRP-nivå ble også observert hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt og hidrosadenitt etter behandling med adalimumab. Hos pasienter med Crohns sykdom ble en reduksjon i antall celler som uttrykker inflammasjonsmarkører i tykktarmen, inkludert en signifikant reduksjon i TNF $\alpha$ , observert. Endoskopiske studier i intestinal mukosa har vist slimhinnetilheling hos pasienter som ble behandlet med adalimumab.

## Klinisk effekt og sikkerhet

### *Voksne med revmatoid artritt*

Adalimumab ble evaluert hos mer enn 3000 pasienter i alle kliniske studier på revmatoid artritt. Effekt og sikkerhet av adalimumab ble utredet i fem randomiserte, dobbeltblinde og velkontrollerte studier. Enkelte pasienter fikk behandling som varte i inntil 120 måneder.

RA-studie I evaluerte 271 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var  $\geq 18$  år, hvor behandlingen hadde mislyktes med minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel, hvor metotreksatdoser på 12,5 til 25 mg (10 mg ved metotreksatintoleranse) i uken ikke hadde hatt tilstrekkelig effekt, og hvor metotreksatdosen ble holdt konstant på 10 til 25 mg i uken. Doser på 20, 40 eller 80 mg adalimumab eller placebo ble gitt annenhver uke i 24 uker.

RA-studie II evaluerte 544 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var  $\geq 18$  år, hvor behandlingen hadde mislyktes med minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel. Doser på 20 og 40 mg adalimumab ble gitt subkutant annenhver uke med placebo i de mellomliggende ukene, eller hver uke i 26 uker; placebo ble gitt hver uke av samme varighet. Ingen andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler var tillatt.

RA-studie III evaluerte 619 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var  $\geq 18$  år og som hadde en ineffektiv respons på metotreksat ved doser mellom 12,5 til 25 mg eller var intolerante overfor 10 mg metotreksat hver uke. I denne studien var det tre grupper. Den første fikk placebo-injeksjoner hver uke i 52 uker. Den andre fikk 20 mg adalimumab hver uke i 52 uker. Den tredje gruppen fikk 40 mg adalimumab annenhver uke med placebo-injeksjoner i de mellomliggende ukene. Etter avslutning av de første 52 uker ble 457 pasienter inkludert i en åpen oppfølgingsstudie hvor det ble gitt 40 mg adalimumab/MTX annenhver uke i inntil 10 år.

RA-studie IV utredet først og fremst sikkerhet hos 636 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt og som var  $\geq 18$  år. Pasientene hadde enten aldri brukt sykdomsmodifiserende, antirevmatiske midler eller de fortsatte med den revmatologiske behandling som allerede var innledet, forutsatt at behandlingen hadde vært stabil i minst 28 dager. Disse legemidlene inkluderer metotreksat,

leflunomid, hydroksyklorokin, sulfasalazin og/eller gullsalter. Pasientene ble randomisert til behandling med enten 40 mg adalimumab eller placebo annenhver uke i 24 uker.

RA-studie V evaluerte 799 voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv tidlig revmatoid artritt, som ikke hadde fått metotreksat tidligere (gjennomsnittlig sykdomsvarighet mindre enn 9 måneder). Denne studien evaluerte effekten av kombinasjonsbehandling adalimumab 40 mg annenhver uke/metotreksat, adalimumab 40 mg annenhver uke i monoterapi og metotreksat monoterapi, på reduksjon av tegn og symptomer og grad av progresjon i leddskade ved revmatoid artritt i 104 uker. Etter avslutning av de første 104 ukene, ble 497 pasienter inkludert i en åpen forlengelsesfase hvor adalimumab 40 mg ble gitt annenhver uke i opptil 10 år.

Det primære endepunkt i RA-studiene I, II og III og det sekundære endepunkt i RA-studie IV var prosentandelen av pasientene som oppnådde en ACR (American College of Rheumatology) 20-respons ved uke 24 eller 26. Primært endepunkt i RA-studie V var andel pasienter som oppnådde ACR 50-respons ved uke 52. RA-studiene III og V hadde i tillegg et primært endepunkt ved uke 52 som gjaldt forsinkelse av sykdomsprogresjon (vurdert på grunnlag av røntgenundersøkelse). RA-studie III hadde også forandringer i livskvalitet som et primært endepunkt.

### ACR-respons

Prosentandelen av pasienter behandlet med adalimumab som oppnådde respons på ACR 20, 50 eller 70 i RA-studiene I, II og III var samsvarende. Resultatene for doseringen på 40 mg annenhver uke er oppsummert i tabell 7.

**Tabell 7. ACR-respons i placebokontrollerte studier (prosentandel av pasientene)**

| Respons    | RA-studie I <sup>a**</sup>           |                                                       | RA-studie II <sup>a**</sup> |                                  | RA-studie III <sup>a**</sup>          |                                                       |
|------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|            | Placebo/<br>MTX <sup>c</sup><br>n=60 | Adalimumab <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>n=63 | Placebo<br>n=110            | Adalimumab <sup>b</sup><br>n=113 | Placebo<br>/MTX <sup>c</sup><br>n=200 | Adalimumab <sup>b</sup><br>/MTX <sup>c</sup><br>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 %                                                |

<sup>a</sup> RA-studie I ved 24 uker, RA-studie II ved 26 uker og RA-studie III ved 24 og 52 uker

<sup>b</sup> 40 mg adalimumab administrert annenhver uke

<sup>c</sup> MTX = metotreksat

\*\* p < 0,01, adalimumab *versus* placebo

I RA-studiene I-IV var det bedring etter 24 og 26 uker sammenlignet med placebo av alle individuelle komponenter for ACR-responskriteriene (antall ømme og hovne ledd, legens og pasientens vurdering av sykdomsaktivitet og smerte, uførhetsindeks (HAQ) og CRP-verdier (mg/dl)). I RA-studie III vedvarte disse forbedringene frem til uke 52.

I den åpne forlengelsen av RA-studie III, vedlikeholdt de fleste pasientene som var ACR-respondere sin respons ved oppfølging i opptil 10 år. Av 207 pasienter som ble randomisert til 40 mg adalimumab

annenhver uke fortsatte 114 pasienter behandling med 40 mg adalimumab annenhver uke i 5 år. Blant disse hadde 86 pasienter (75,4 %) ACR 20-respons, 72 pasienter (63,2 %) hadde ACR 50-respons og 41 pasienter (36,0 %) hadde ACR 70-respons. Av 207 pasienter fortsatte 81 pasienter med 40 mg adalimumab annenhver uke i 10 år. Blant disse hadde 64 pasienter (79,0 %) ACR 20-respons, 56 pasienter (69,1 %) hadde ACR 50-respons og 43 pasienter (53,1 %) hadde ACR 70-respons.

I RA-studie IV var ACR 20-respons hos pasienter som fikk adalimumab samt standardomsorg statistisk signifikant bedre enn hos pasienter som fikk placebo samt standardomsorg ( $p < 0,001$ ).

I RA-studiene I–IV oppnådde adalimumab-behandlede pasienter statistisk signifikant ACR 20- og 50-respons sammenlignet med placebo så tidlig som en til to uker etter at behandlingen var initiert.

I RA-studie V med pasienter med tidlig revmatoid artritt og som ikke tidligere var behandlet med metotreksat, førte kombinasjonsbehandlingen med adalimumab og metotreksat til raskere og signifikant større ACR-responser enn metotreksat monoterapi og adalimumab monoterapi ved uke 52, og responsene vedvarte ved uke 104 (se tabell 8).

**Tabell 8. ACR-responser i RA-studie V (prosent av pasientene)**

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

<sup>a</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av metotreksat monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U-testen.

<sup>b</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U-testen.

<sup>c</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og metotreksat monoterapi med Mann-Whitney U-testen.

I den åpne forlengelsesfasen for RA-studie V, ble ACR-responsrater vedlikeholdt i opptil 10 år. Av 542 pasienter som ble randomisert til 40 mg adalimumab annenhver uke fortsatte 170 pasienter med 40 mg adalimumab annenhver uke i 10 år. Av disse hadde 154 pasienter (90,6 %) ACR 20-responser, 127 pasienter (74,7 %) hadde ACR 50-responser og 102 pasienter (60,0 %) hadde ACR 70-responser.

Ved uke 52 oppnådde 42,9 % av pasientene som fikk kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat klinisk remisjon (DAS28 (CRP) < 2,6) sammenlignet med 20,6 % av pasientene som fikk metotreksat monoterapi og 23,4 % av pasientene som fikk adalimumab monoterapi. Kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat var klinisk og statistisk bedre enn metotreksat ( $p < 0,001$ ) og adalimumab monoterapi ( $p < 0,001$ ), for å oppnå en lettere sykdomstilstand, for pasienter som nylig var diagnostisert med moderat til alvorlig revmatoid artritt. Responsen for de to monoterapiarmene var lik ( $p = 0,447$ ). Av 342 pasienter opprinnelig randomisert til adalimumab monoterapi eller adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling, som ble inkludert i den åpne forlengelsesfasen, fullførte 171 pasienter 10 år med adalimumab-behandling. Blant disse ble 109 pasienter (63,7 %) rapportert til å være i remisjon etter 10 år.

### Radiografisk respons

I RA-studie III, der pasienter behandlet med adalimumab hadde hatt revmatoid artritt i gjennomsnittlig 11 år, ble den strukturelle leddskaden vurdert radiografisk og uttrykt som endringer i den modifiserte

Total Sharp Score (TSS) og dens delkomponenter, erosjonsscoren og leddspaltescoren. Adalimumab/metotreksat-pasienter viste signifikant mindre radiografisk progresjon enn pasienter som kun fikk metotreksat ved 6 og 12 måneder (se tabell 9).

I den åpne oppfølgingsstudien av RA-studie III opprettholdes reduksjonen i progresjonshastighet på strukturell skade hos en gruppe av pasienter i 8 og 10 år. 81 av 207 pasienter opprinnelig behandlet med 40 mg adalimumab annenhver uke ble radiografisk undersøkt etter 8 år. Blant disse viste 48 pasienter ingen progresjon på strukturell skade, definert ved forandring fra baseline i mTSS på 0,5 eller lavere. 79 av 207 pasienter opprinnelig behandlet med 40 mg adalimumab annenhver uke ble radiografisk undersøkt etter 10 år. Blant disse viste 40 pasienter ingen progresjon på strukturell skade, definert ved forandring fra baseline i mTSS på 0,5 eller lavere.

**Tabell 9. Radiografisk gjennomsnittlig endring over 12 måneder i RA-studie III**

|                         | Placebo<br>/MTX <sup>a</sup> | Adalimumab/<br>MTX 40 mg<br>annenhver<br>uke | Placebo/MTX –<br>adalimumab/MTX<br>(95 %<br>konfidensintervall <sup>b</sup> ) | p-verdi              |
|-------------------------|------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Total Sharp Score       | 2,7                          | 0,1                                          | 2,6 (1,4, 3,8)                                                                | < 0,001 <sup>c</sup> |
| Erosjonsscore           | 1,6                          | 0,0                                          | 1,6 (0,9, 2,2)                                                                | < 0,001              |
| JSN <sup>d</sup> -score | 1,0                          | 0,1                                          | 0,9 (0,3, 1,4)                                                                | 0,002                |

<sup>a</sup> Metotreksat.

<sup>b</sup> 95 % konfidensintervall for forskjellen i score mellom metotreksat og adalimumab.

<sup>c</sup> Basert på rankanalyse.

<sup>d</sup> Joint Space Narrowing.

I RA-studie V ble strukturell leddskade vurdert radiografisk og uttrykt som en endring i modifisert Total Sharp Score (se tabell 10).

**Tabell 10. Radiografisk gjennomsnittlig endring ved uke 52 i RA-studie V**

|                   | MTX<br>n=257<br>(95 % KI) | Adalimumab<br>n=274<br>(95 % KI) | Adalimumab/<br>MTX<br>n=268<br>(95 % KI) | p-verdi <sup>a</sup> | p-verdi <sup>b</sup> | p-verdi <sup>c</sup> |
|-------------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 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              |
| Erosjonssco       | 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                |

<sup>a</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av metotreksat monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U-testen.

<sup>b</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U-testen.

<sup>c</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og metotreksat monoterapi med Mann-Whitney U-testen.

Etter behandling i 52 uker og 104 uker var andelen pasienter uten progresjon (forandring i den modifiserte totale Sharp score  $\leq$  0,5 siden oppstart) signifikant høyere med kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat (henholdsvis 63,8 % og 61,2 %) sammenlignet med metotreksat 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 åpne forlengelsesfasen av RA-studie V, var gjennomsnittlig endring fra baseline ved år 10 i den modifiserte totale Sharp score 10,8, 9,2 og 3,9 hos pasienter henholdsvis opprinnelig randomisert til metotreksat monoterapi, adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat

kombinasjonsbehandling. De tilsvarende andeler pasienter uten radiografisk progresjon var henholdsvis 31,3 %, 23,7 % og 36,7 %.

### Livskvalitet og fysisk funksjon

Helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble vurdert ved hjelp av uførhetsindeksen i spørreskjemaet for helseutredning (Health Assessment Questionnaire HAQ) i de fire opprinnelige, veldefinerte og kontrollerte studiene, som var et forhåndsspesifisert primærendepunkt ved uke 52 i RA-studie III. Alle doseringer/regimer for adalimumab i alle fire studier viste statistisk signifikant større forbedring i uførhetsindeksen til HAQ fra oppstart til 6. måned sammenlignet med placebo og i RA-studie III ble det samme observert ved uke 52. Resultater fra «Short Form Health Survey» (SF36) ved alle doseringer/regimer av adalimumab i alle de fire studiene støtter disse funnene, med statistisk signifikante poengverdier for «Physical Component Summary» (PCS), og dessuten statistisk signifikante poengverdier for smerte- og vitalitetsområdet ved 40 mg dosert annenhver uke. Statistisk signifikant reduksjon i tretthet (fatigue) målt med poengverdier for funksjonell vurdering av behandling av kronisk sykdom (Functional assessment of chronic illness therapy – FACIT) ble observert i alle tre studier hvor det ble vurdert (RA-studiene I, III, IV).

I RA-studie III, vedvarte forbedringene i fysisk funksjon gjennom 520 uker (120 måneder) med åpen behandling hos de fleste pasienter som oppnådde forbedring i fysisk funksjon og fortsatte behandlingen. Forbedring i livskvalitet ble målt opptil 156 uker (36 måneder) og forbedringen vedvarte gjennom denne perioden.

I RA-studie V viste forbedring i uførhetsindeksen til HAQ og den fysiske delen av SF-36, større forbedring ( $p < 0,001$ ) for kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat i forhold til metotreksat monoterapi og adalimumab monoterapi ved uke 52, noe som ble opprettholdt gjennom uke 104. Blant de 250 pasientene som fullførte den åpne forlengelsesstudien, ble forbedringer i fysisk funksjon opprettholdt gjennom 10 år med behandling.

### *Voksne med plakkpsoriasis*

Sikkerhet og effekt av adalimumab har vært undersøkt hos voksne pasienter med kronisk plakkpsoriasis ( $\geq 10$  % BSA og PASI  $\geq 12$  eller  $\geq 10$ ), som var kandidater for systemisk behandling eller lysbehandling i randomiserte, dobbeltblinde studier. I psoriasisstudiene I og II var 73 % av pasientene tidligere behandlet med systemisk behandling eller lysbehandling. Sikkerhet og effekt av adalimumab ble også undersøkt hos voksne pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis med samtidig hånd og/eller fot psoriasis, som var kandidater for systemisk behandling i en randomisert, dobbeltblindet studie (Psoriasisstudie III).

Psoriasisstudie I (REVEAL) undersøkte 1212 pasienter innenfor tre behandlingsperioder. I periode A fikk pasientene placebo og adalimumab med en startdose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg annenhver uke én uke etter den første dosen. Etter 16 uker med behandling gikk pasienter som oppnådde minst en PASI-respons på 75 (PASI score forbedring minst 75 % i forhold til behandlingsstart), videre til periode B og fikk «open-label» 40 mg adalimumab annenhver uke. Pasienter som opprettholdt  $\geq$  PASI 75-respons ved uke 33 og som var opprinnelig randomiserte til aktiv behandling i periode A, ble randomisert på nytt i periode C til å få 40 mg adalimumab annenhver uke eller placebo i ytterligere 19 uker. På tvers av alle behandlingsgrupper var den gjennomsnittlige PASI score 18,9 ved behandlingsstart, og PGA score var klassifisert fra «moderat» (53 % av de inkluderte pasientene) til «alvorlig» (41 %) eller «svært alvorlig» (6 %).

Psoriasisstudie II (CHAMPION) sammenlignet effekt og sikkerhet av adalimumab *versus* metotreksat og placebo hos 271 pasienter. Pasientene fikk enten placebo, en startdose på 7,5 mg metotreksat og deretter opptrapping av dosen frem til uke 12 med en maksimumsdose på 25 mg, eller en startdose på 80 mg adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (starter en uke etter den første dosen) i 16 uker. Det finnes ingen data som sammenligner adalimumab og metotreksat utover 16 uker. Pasienter som fikk metotreksat og som oppnådde  $\geq$  PASI 50-respons ved uke 8 og/eller 12, fikk ingen ytterligere doseøkning. På tvers av alle behandlingsgrupper var den gjennomsnittlige PASI score 19,7 ved

behandlingsstart, og PGA score var klassifisert fra «mild» (< 1 %) til «moderat» (48 %) til «alvorlig» (46 %) eller «svært alvorlig» (6 %).

Pasientene som deltok i alle fase 2 og fase 3 psoriasisstudier var kvalifiserte til å delta i en åpen forlengelsesstudie, hvor adalimumab ble gitt i en tilleggsperiode på minst 108 uker.

I psoriasisstudiene I og II var et primærendepunkt andel pasienter som oppnådde PASI 75-respons fra behandlingsstart til uke 16 (se tabellene 11 og 12).

**Tabell 11. Psoriasisstudie I (REVEAL) – effektresultater ved 16 uker**

|                        | <b>Placebo<br/>n=398<br/>n (%)</b> | <b>Adalimumab 40 mg<br/>annenhver uke<br/>n=814<br/>n (%)</b> |
|------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| ≥ PASI 75 <sup>a</sup> | 26 (6,5)                           | 578 (70,9) <sup>b</sup>                                       |
| PASI 100               | 3 (0,8)                            | 163 (20,0) <sup>b</sup>                                       |
| PGA: «Klar»/minimal    | 17 (4,3)                           | 506 (62,2) <sup>b</sup>                                       |

<sup>a</sup> Prosent av pasienter som har oppnådd PASI 75-respons ble beregnet som senterjustert rate

<sup>b</sup> p < 0,001, adalimumab vs. placebo

**Tabell 12. Psoriasisstudie II (CHAMPION) – effektresultater ved 16 uker**

|                     | <b>Placebo<br/>n=53<br/>n (%)</b> | <b>MTX<br/>n=110<br/>n (%)</b> | <b>Adalimumab 40 mg<br/>annenhver uke<br/>n=108<br/>n (%)</b> |
|---------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| ≥ PASI 75           | 10 (18,9)                         | 39 (35,5)                      | 86 (79,6) <sup>a,b</sup>                                      |
| PASI 100            | 1 (1,9)                           | 8 (7,3)                        | 18 (16,7) <sup>c,d</sup>                                      |
| PGA: «Klar»/minimal | 6 (11,3)                          | 33 (30,0)                      | 79 (73,1) <sup>a,b</sup>                                      |

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumab vs. placebo

<sup>b</sup> p < 0,001 adalimumab vs. metotreksat

<sup>c</sup> p < 0,01 adalimumab vs. placebo

<sup>d</sup> p < 0,05 adalimumab vs. metotreksat

I psoriasisstudie I opplevde 28 % av pasientene som hadde PASI 75-respons og som var randomisert på nytt til placebo ved uke 33, «tap av tilfredsstillende respons» (PASI score etter uke 33 og ved eller før uke 52 som resulterte i < PASI 50-respons i forhold til baseline, med en minimum 6-punkts økning i PASI score i forhold til uke 33). Tilsvarende for pasienter som fortsatte med adalimumab var 5 %, p < 0,001. Av de pasientene som opplevde tap av tilfredsstillende respons etter ny randomisering til placebo og som deretter ble inkludert i en åpen forlengelsesstudie, gjenvant 38 % (25/66) og 55 % (36/66) PASI 75-respons etter henholdsvis 12 og 24 uker med re-behandling.

Totalt 233 pasienter med PASI 75-respons ved uke 16 og 33 fikk kontinuerlig behandling med adalimumab i psoriasisstudie I i 52 uker, og fortsatte med adalimumab i en åpen forlengelsesstudie. PASI 75 og PGA-«klar» eller -minimal responsrate hos disse pasientene var henholdsvis 74,7 % og 59,0 % etter en periode på 108 uker i den åpne forlengelsesstudien (totalt 160 uker). I en analyse ble alle pasientene som hadde frafall pga. bivirkninger, mangel på effekt eller som dose-eskalerte, ansett som ikke-respondere. Hos disse pasientene var PASI 75 og PGA «klar» eller -minimal responsrater henholdsvis 69,6 % og 55,7 % etter en tilleggsperiode på 108 uker i den åpne forlengelsesstudien (totalt 160 uker).

Totalt 347 stabile respondere deltok i en åpen forlengelsesstudie der seponering og re-behandling ble evaluert. Under seponeringsperioden kom symptomene på psoriasis tilbake over tid med en mediantid for tilbakefall (nedgang i PGA «moderat» eller verre) på ca. 5 måneder. Ingen av disse pasientene opplevde tilbakefall («rebound») under seponeringsperioden. Totalt 76,5 % (218/285) av pasientene

som startet behandlingen på nytt hadde en PGA «klar» eller minimal respons etter 16 uker med behandling, uavhengig om de hadde tilbakefall under seponeringsperioden (69,1 % [123/178] og 88,8 % [95/107] henholdsvis for pasienter som hadde tilbakefall eller ikke hadde tilbakefall under seponeringsperioden). En tilsvarende sikkerhetsprofil ble observert under gjenopptagelse av behandlingen som før seponering.

Signifikant forbedring ved uke 16 fra behandlingsstart sammenlignet med placebo (studiene I og II) og metotreksat (studie II) ble vist i DLQI (Dermatology Life Quality Index). I studie I var også forbedringer i sammenlagt score for de fysiske og mentale komponentene i SF-36 signifikante sammenlignet med placebo.

I en åpen forlengelsesstudie hos pasienter som økte dosen fra 40 mg annenhver uke til 40 mg per uke på grunn av PASI-respons under 50 %, oppnådde 26,4 % (92/349) og 37,8 % (132/349) av pasientene PASI 75-respons ved henholdsvis uke 12 og 24.

Psoriasisstudie III (REACH) sammenlignet effekt og sikkerhet av adalimumab *versus* placebo hos 72 pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakpsoriasis og hånd og/eller fot psoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (med oppstart én uke etter den første dosen) eller placebo i 16 uker. Ved uke 16 hadde en statistisk signifikant større andel av pasientene som fikk adalimumab oppnådd PGA score «klar» eller «nesten klar» for hender og/eller føtter, sammenlignet med pasientene som fikk placebo (henholdsvis 30,6 % versus 4,3 %, [ $p = 0,014$ ]).

Psoriasisstudie IV sammenlignet effekt og sikkerhet av adalimumab *versus* placebo hos 217 voksne pasienter med moderat til alvorlig neglepsoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (med oppstart én uke etter den første dosen) eller placebo i 26 uker, etterfulgt av en åpen forlengelsesperiode med adalimumab-behandling i ytterligere 26 uker. Vurdering av neglepsoriasis inkluderte Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) og Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (se tabell 13). Behandling med adalimumab viste en behandlingsfordel hos pasienter med neglepsoriasis med ulik grad av hudpåvirkning ( $BSA \geq 10\%$  (60 % av pasientene) og  $BSA < 10\%$  og  $\geq 5\%$  (40 % av pasientene)).

**Tabell 13. Psoriasisstudie IV Effekteresultater ved 16, 26 og 52 uker**

| Endepunkt                                                     | Uke 16<br>Placebokontrollert |                                                  | Uke 26<br>Placebokontrollert |                                                  | Uke 52<br>Åpen studie                        |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                                                               | Placebo<br>n=108             | Adalimumab<br>40 mg<br>annenhver<br>uke<br>n=109 | Placebo<br>n=108             | Adalimumab<br>40 mg<br>annenhver<br>uke<br>n=109 | Adalimumab<br>40 mg<br>annenhver uke<br>n=80 |
| $\geq$ mNAPSI 75 (%)                                          | 2,9                          | 26,0 <sup>a</sup>                                | 3,4                          | 46,6 <sup>a</sup>                                | 65,0                                         |
| PGA-F<br>«klar»/minimal og<br>$\geq$ 2-grad<br>forbedring (%) | 2,9                          | 29,7 <sup>a</sup>                                | 6,9                          | 48,9 <sup>a</sup>                                | 61,3                                         |
| Prosentvis<br>endring i total<br>fingernegl NAPSI<br>(%)      | -7,8                         | -44,2 <sup>a</sup>                               | -11,5                        | -56,2 <sup>a</sup>                               | -72,2                                        |

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ , adalimumab vs. placebo

Pasienter behandlet med adalimumab viste ved uke 26 statistisk signifikante forbedringer sammenlignet med pasienter behandlet med placebo i DLQI.

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert hos over 1500 pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom (Crohn's Disease Activity Index (CDAI)  $\geq 220$  og  $\leq 450$ ) i randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier. Samtidige stabile doser med aminosalisylater, kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler var tillatt og 80 % av pasientene fortsatte å ta minst ett av disse legemidlene.

Induksjon av klinisk remisjon (definert som CDAI  $< 150$ ) ble vurdert i to studier, CD-studie I (CLASSIC I) og CD-studie II (GAIN). I CD-studie I ble 299 pasienter som aldri hadde brukt TNF-antagonister randomisert til en av fire behandlingsgrupper; placebo ved uke 0 og 2, 160 mg adalimumab ved uke 0 og 80 mg ved uke 2, 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2, og 40 mg ved uke 0 og 20 mg ved uke 2. I CD-studie II ble 325 pasienter som hadde mistet respons eller var intolerante for infliksimab randomisert til enten 160 mg adalimumab ved uke 0 og 80 mg ved uke 2 eller placebo ved ukene 0 og 2. Primære ikke-responsere ble ekskludert fra studiene og disse pasientene ble derfor ikke evaluert videre.

Vedlikehold av klinisk remisjon ble vurdert i CD-studie III (CHARM). I CD-studie III fikk 854 pasienter 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2 (åpen behandling). Ved uke 4 ble pasientene randomisert til 40 mg annenhver uke, 40 mg hver uke, eller placebo. Studien varte i totalt 56 uker. Pasienter med klinisk respons (reduksjon i CDAI  $\geq 70$ ) ved uke 4 ble stratifisert og analysert separat fra de som ikke hadde klinisk respons ved uke 4. Nedtrapping av kortikosteroider ble tillatt etter uke 8.

CD-studie I og CD-studie II induksjon av remisjon og responsnivåer er vist i tabell 14.

**Tabell 14. Induksjon av klinisk remisjon og respons (prosent av pasientene)**

|                             | CD-studie I: Infliksimab naive pasienter |                                |                                 | CD-studie II: Infliksimab erfarne pasienter |                                  |
|-----------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------|
|                             | Placebo<br>n=74                          | Adalimumab<br>80/40 mg<br>n=75 | Adalimumab<br>160/80 mg<br>n=76 | Placebo<br>n=166                            | Adalimumab<br>160/80 mg<br>n=159 |
| Uke 4                       |                                          |                                |                                 |                                             |                                  |
| Klinisk remisjon            | 12 %                                     | 24 %                           | 36 %*                           | 7 %                                         | 21 %*                            |
| Klinisk respons<br>(CR-100) | 24 %                                     | 37 %                           | 49 %**                          | 25 %                                        | 38 %**                           |

Alle p-verdier er parvise sammenligninger av forholdene adalimumab *versus* placebo

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

Lignende remisjonsnivåer ble observert ved uke 8 for induksjonsregimene med 160/80 mg og 80/40 mg, og bivirkninger ble hyppigere observert i gruppen med 160/80 mg.

Ved uke 4 i CD-studie III oppnådde 58 % (499/854) av pasienter klinisk respons og ble vurdert i den primære analysen. Av de som oppnådde klinisk respons ved uke 4, var 48 % tidligere behandlet med andre TNF-antagonister. Vedlikehold av remisjon og responsnivåer er vist i tabell 15. Resultater for klinisk remisjon var relativt konstante, uavhengig av tidligere behandling med TNF-antagonist.

Sykdomsrelatert sykehusinnleggelse og kirurgi var statistisk signifikant redusert med adalimumab sammenlignet med placebo ved uke 56.

**Tabell 15. Opprettholdelse av klinisk remisjon og respons (prosent av pasientene)**

|                  | Placebo | 40 mg adalimumab<br>annenhver uke | 40 mg adalimumab<br>hver uke |
|------------------|---------|-----------------------------------|------------------------------|
| Uke 26           | n=170   | n=172                             | n=157                        |
| Klinisk remisjon | 17 %    | 40 %*                             | 47 %*                        |

|                                                                 | Placebo      | 40 mg adalimumab<br>annenhver uke | 40 mg adalimumab<br>hver uke |
|-----------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Klinisk respons (CR-100)                                        | 27 %         | 52 %*                             | 52 %*                        |
| Pasienter i steroidfri<br>remisjon $\geq$ 90 dager <sup>a</sup> | 3 % (2/66)   | 19 % (11/58)**                    | 15 % (11/74)**               |
| <b>Uke 56</b>                                                   | <b>n=170</b> | <b>n=172</b>                      | <b>n=157</b>                 |
| Klinisk remisjon                                                | 12 %         | 36 %*                             | 41 %*                        |
| Klinisk respons (CR-100)                                        | 17 %         | 41 %*                             | 48 %*                        |
| Pasienter i steroidfri<br>remisjon $\geq$ 90 dager <sup>a</sup> | 5 % (3/66)   | 29 % (17/58)*                     | 20 % (15/74)**               |

\*  $p < 0,001$  for adalimumab *versus* placebo parvise sammenligninger av proporsjoner

\*\*  $p < 0,02$  for adalimumab *versus* placebo parvise sammenligninger av proporsjoner

<sup>a</sup> Av de som fikk kortikosteroider ved baseline

Blant pasienter som ikke viste respons ved uke 4, oppnådde 43 % av dem som fikk vedlikeholdsdose med adalimumab respons ved uke 12 sammenlignet med 30 % av de som fikk vedlikeholdsbehandling med placebo. Disse resultatene tyder på at pasienter som ikke viser respons ved uke 4 drar nytte av å fortsette med vedlikeholdsterapi til uke 12. Fortsatt terapi utover 12 uker resulterte ikke i signifikant høyere respons (se pkt. 4.2).

117/276 pasienter fra CD-studie I og 272/777 pasienter fra CD-studie II og III ble fulgt opp minst 3 år i åpen behandling med adalimumab. Henholdsvis 88 og 189 pasienter forble i klinisk remisjon. Klinisk respons (CR-100) ble opprettholdt hos henholdsvis 102 og 233 pasienter.

### Livskvalitet

CD-studie I og CD-studie II viste statistisk signifikant forbedring i sykdomsspesifikk livskvalitetsscore IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) ved uke 4 hos pasienter som var randomisert til adalimumab 80/40 mg og adalimumab 160/80 mg sammenlignet med placebo. Det samme ble også sett ved uke 26 og 56 i CD-studie III blant gruppene som fikk behandling med adalimumab sammenlignet med placebogruppen.

### *Uveitt hos voksne*

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble undersøkt hos voksne pasienter med ikke-infeksiøs intermediær, bakre og panuveitt, eksklusive pasienter med isolert fremre uveitt, i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (UV I og II). Pasientene fikk placebo eller adalimumab i en startdose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg annenhver uke én uke etter startdosen. Samtidige stabile doser med ett ikke-biologisk immunsuppressivt legemiddel var tillatt.

UV I-studien undersøkte 217 pasienter med aktiv uveitt til tross for behandling med kortikosteroider (peroral prednisondose på 10 til 60 mg/dag). Alle pasienter fikk en 2-ukers standardisert dose med 60 mg prednison/dag ved studiestart, etterfulgt av en obligatorisk gradvis nedtrappingsplan, med komplett seponering av kortikosteroider ved uke 15.

UV II-studien undersøkte 226 pasienter med inaktiv uveitt med behov for kronisk kortikosteroidbehandling (peroral prednison på 10 til 35 mg/dag) ved baseline for å kontrollere sykdommen. Pasientene gjennomgikk deretter en obligatorisk nedtrappingsplan, med komplett seponering av kortikosteroider ved uke 19.

Det primære effektendepunktet i begge studier var tid til behandlingssvikt. Behandlingssvikt var definert som utfall med flere komponenter basert på inflammatoriske koriorretinale og/eller inflammatoriske retinale vaskulære lesjoner, gradering av celler i fremre kammer, grad av uklarheter i glasslegemet og beste korrigerte synsstyrke.

Pasienter som fullførte UV I- og UV II- studien ble inkludert i en ikke-kontrollert langtids-forlengelsesstudie med en opprinnelig planlagt varighet på 78 uker. Pasienter fikk fortsette med studiemedisin etter uke 78, inntil de fikk tilgang på adalimumab.

### Klinisk respons

Resultater fra begge studier viste statistisk signifikant reduksjon i risikoen for behandlingssvikt hos pasienter behandlet med adalimumab *versus* pasienter som fikk placebo (se tabell 16). Begge studiene viste en tidlig og vedvarende effekt av adalimumab på andelen av pasienter som opplevde behandlingssvikt *versus* pasienter på placebo (se figur 1).

**Tabell 16. Tid til behandlingssvikt i UV I- og UV II-studiene**

| Analyse Behandling                                                    | N   | Svikt N (%) | Median tid til svikt (måneder) | HR <sup>a</sup> | 95 % KI for HR <sup>a</sup> | P-verdi <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|-------------|--------------------------------|-----------------|-----------------------------|----------------------|
| <b>Tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 6 i UV I-studien</b>  |     |             |                                |                 |                             |                      |
| Primæranalyse (ITT)                                                   |     |             |                                |                 |                             |                      |
| Placebo                                                               | 107 | 84 (78,5)   | 3,0                            | --              | --                          | --                   |
| Adalimumab                                                            | 110 | 60 (54,5)   | 5,6                            | 0,50            | 0,36, 0,70                  | < 0,001              |
| <b>Tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 2 i UV II-studien</b> |     |             |                                |                 |                             |                      |
| Primæranalyse (ITT)                                                   |     |             |                                |                 |                             |                      |
| Placebo                                                               | 111 | 61 (55,0)   | 8,3                            | --              | --                          | --                   |
| Adalimumab                                                            | 115 | 45 (39,1)   | NE <sup>c</sup>                | 0,57            | 0,39, 0,84                  | 0,004                |

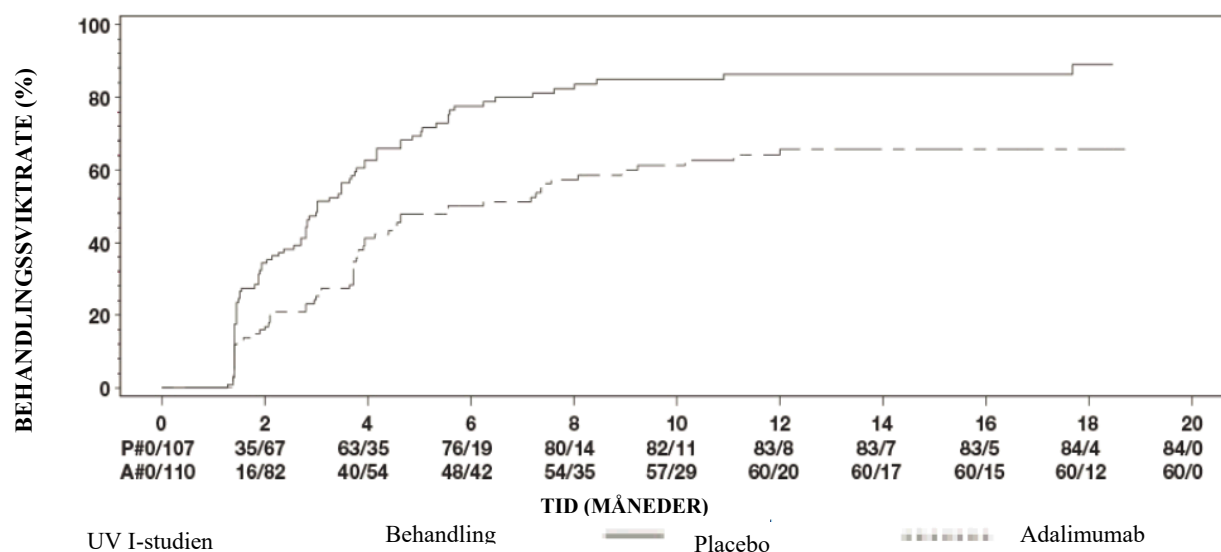
Merk: Behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (UV I-studien), eller ved eller etter uke 2 (UV II-studien), ble regnet som en hendelse. Avbrudd på grunn av andre årsaker enn behandlingssvikt, ble korrigert på tidspunktet for avbruddet.

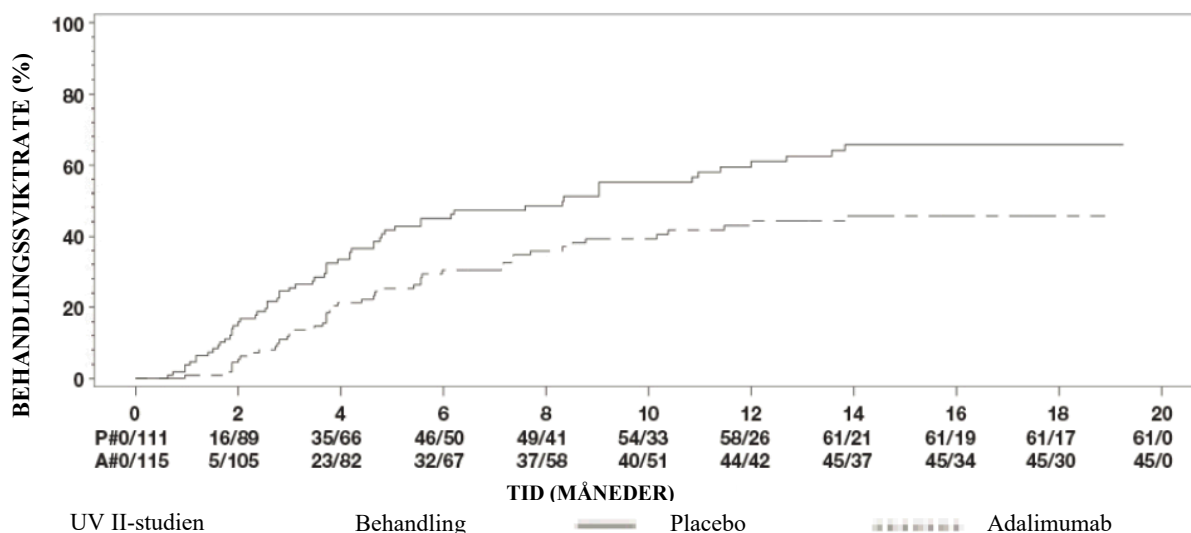
<sup>a</sup> HR av adalimumab vs. placebo fra proporsjonal hazard regresjon med behandling som faktor.

<sup>b</sup> 2-sidig p-verdi fra log rank test.

<sup>c</sup> NE = ikke estimerbar. Færre enn halvparten av risikopasientene hadde en hendelse.

**Figur 1. Kaplan-Meier-kurve som viser tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (UV I-studien) eller uke 2 (UV II-studien)**





Merk: P# = Placebo (antall hendelser/antall i risiko); A# = Adalimumab (antall hendelser/antall i risiko).

I studie UV I ble statistisk signifikante forskjeller i favør av adalimumab *versus* placebo observert for hver komponent av behandlingssvikten. I studie UV II ble statistisk signifikante forskjeller observert kun for synsskarphet (BCVA), men de andre komponentene viste numerisk forskjell i favør adalimumab.

Av de 424 pasientene som ble inkludert i den ukontrollerte langtidsforlengelsesstudien av UV I og UV II, ble 60 pasienter vurdert som ikke-kvalifiserte (f.eks. på grunn av avvik eller på grunn av komplikasjoner sekundært til diabetisk retinopati, på grunn av kataraktoperasjon eller vitrektomi) og ble ekskludert fra den primære effektanalysen. Av de 364 gjenstående pasientene fullførte 269 pasienter (74 %) 78 uker med åpen adalimumabbehandling. Basert på observerte data («observed data approach») hadde 216 (80,3 %) inaktiv sykdom (ingen aktive inflammatoriske lesjoner, cellegradering i fremre kammer (AC)  $\leq 0,5+$ , uklarhet i glasslegemet («vitreous haze», VH) gradering  $\leq 0,5+$ ) med en samtidig steroiddose  $\leq 7,5$  mg per dag, og 178 (66,2 %) oppnådde steroidfri inaktiv sykdom. Beste korrigerte synsskarphet (BCVA) ble enten forbedret eller opprettholdt ( $< 5$  bokstaver svekkelse) i 88,6 % av øynene ved uke 78. Data etter uke 78 samsvarte generelt med disse resultatene, men antallet registrerte forsøkspersoner var lavere etter dette tidspunktet. Totalt sett blant pasientene som avsluttet studien, avsluttet 18 % på grunn av bivirkninger og 8 % på grunn av utilstrekkelig respons på adalimumabbehandling.

### Livskvalitet

Pasientrapporterte resultater vedrørende synsrelatert funksjon ble målt ved bruk av NEI VFQ-25 i begge kliniske studier. Numerisk forskjell i favør adalimumab ble vist for de fleste subscores med statistisk signifikante gjennomsnittlige forskjeller for generelt syn, øyesmerter, nærsyn, psykisk helse og total score i studie UV I, og for generelt syn og psykisk helse i studie UV II. Synsrelaterte effekter som ikke var numerisk i favør adalimumab var fargesyn i studie UV I og fargesyn, sidesyn og nærsyn i studie UV II.

### Immunogenisitet

Anti-adalimumab-antistoffer kan utvikles under adalimumabbehandling. Dannelse av anti-adalimumab-antistoffer er knyttet til økt clearance og redusert effekt av adalimumab. Det finnes ingen tydelig sammenheng mellom forekomsten av anti-adalimumab-antistoffer og forekomsten av bivirkninger.

## Pediatrisk populasjon

### *Juvenil idiopatisk artritt (JIA)*

#### Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i to studier (pJIA I og II) hos barn med aktiv polyartikulær eller polyartikulær juvenil idiopatisk artritt, som hadde en rekke med JIA utbruddsfaktorer (oftest revmatoid-faktor negativ eller positiv polyartritt og forlenget oligoartritt).

#### pJIA I

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en multisenter-, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppestudie hos 171 barn (4–17 år) med polyartikulær JIA. I den åpne, innledende fasen (open-label lead in phase, OL LI) ble pasientene stratifisert i to grupper; behandling med og uten metotreksat. Pasienter som var i den gruppen som ikke ble behandlet med metotreksat, hadde enten ikke brukt metotreksat tidligere, eller de hadde sluttet med metotreksat minst to uker før start av studien. Pasientene sto på stabile doser av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID-er) og/eller prednison ( $\leq 0,2$  mg/kg/dag eller 10 mg/dag maksimum). I OL LI-fasen fikk alle pasienter 24 mg/m<sup>2</sup> opptil maksimum 40 mg adalimumab annenhver uke i 16 uker. Spredning av pasientene med hensyn til alder, minimum-, median- og maksimumdose under OL LI-fasen er vist i tabell 17.

**Tabell 17. Pasienters aldersspredning og adalimumabdose under OL LI-fasen**

| Aldersgruppe | Antall pasienter ved<br>behandlingsstart<br>n (%) | Minimum-, median- og<br>maksimumdose |
|--------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 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                      |

Pasienter som viste en pediatrisk ACR 30-respons ved uke 16, kunne randomiseres til den dobbeltblinde fasen og fikk enten adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> opptil maksimum 40 mg eller placebo annenhver uke i ytterligere 32 uker eller inntil sykdommen blusset opp. Kriterier for sykdomsoppbluss var definert som en forverring av  $\geq 30$  % siden behandlingsstart i  $\geq 3$  av 6 pediatrisk ACR-kjernekriterier,  $\geq 2$  aktive ledd og forbedring av  $> 30$  % i ikke flere enn 1 av 6 kriterier. Etter 32 uker eller ved sykdomsoppbluss kunne pasientene inkluderes i den åpne forlengelsesfasen (open-label extension phase, OLE).

**Tabell 18. Pediatrisk ACR 30-respons i JIA-studien**

| Gruppe                                                       | Metotreksat                |                             | Uten metotreksat       |                             |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------|-----------------------------|
| Fase                                                         |                            |                             |                        |                             |
| OL-LI 16 uker                                                |                            |                             |                        |                             |
| Pediatrisk ACR 30-respons (n/N)                              | 94,1 % (80/85)             |                             | 74,4 % (64/86)         |                             |
| Effektresultater                                             |                            |                             |                        |                             |
| Dobbeltblind 32 uker                                         | Adalimumab/MTX<br>(N = 38) | Placebo/MTX<br>(N = 37)     | Adalimumab<br>(N = 30) | Placebo<br>(N = 28)         |
| Sykdomsoppblussing ved slutten av 32 uker <sup>a</sup> (n/N) | 36,8 % (14/38)             | 64,9 % (24/37) <sup>b</sup> | 43,3 % (13/30)         | 71,4 % (20/28) <sup>c</sup> |
| Mediantiden til sykdomsoppblussing                           | > 32 uker                  | 20 uker                     | > 32 uker              | 14 uker                     |

<sup>a</sup> Pediatrisk ACR 30/50/70-responser uke 48 var signifikant større enn til de pasientene som var behandlet med placebo

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> p = 0,031

Blant de som responderte ved uke 16 (n = 144), var pediatrisk ACR 30/50/70/90-responser vedlikeholdt i inntil seks år i OLE-fasen hos pasienter som fikk adalimumab gjennom hele studien. Totalt 19 pasienter, hvorav 11 fra baseline-aldersgruppen 4 til 12 år og 8 fra baseline-aldersgruppen 13 til 17 år, ble behandlet i 6 år eller lenger.

Responseren var generelt bedre, og færre pasienter utviklet antistoffer når de ble behandlet med kombinasjonen adalimumab og metotreksat sammenlignet med adalimumab alene. På bakgrunn av disse resultatene anbefales adalimumab til bruk i kombinasjon med metotreksat og til bruk som monoterapi hos pasienter som ikke kan bruke metotreksat (se pkt. 4.2).

## pJIA II

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en åpen, multisenterstudie hos 32 barn (2 – < 4 år eller fra 4 år og oppover med kroppsvekt < 15 kg) med moderat til alvorlig aktiv polyartikulær JIA. Pasientene fikk 24 mg per m<sup>2</sup> kroppsoverflate opptil maksimum 20 mg adalimumab annenhver uke som en enkeltdose via subkutan injeksjon i minst 24 uker. De fleste pasienter brukte metotreksat samtidig i løpet av studien, med færre rapporter om bruk av kortikosteroider eller NSAID-er.

Ped ACR 30-respons var 93,5 % og 90,0 % ved henholdsvis uke 12 og uke 24 ved bruk av observert data-tilnærming. Andelene av personer med Ped ACR 50/70/90 var 90,3 %/61,3 %/38,7 % og 83,3 %/73,3 %/36,7 % ved henholdsvis uke 12 og uke 24. Blant de som responderte (Pediatrisk ACR 30) ved uke 24 (n = 27 av 30 pasienter), ble Pediatrisk ACR 30-respons vedlikeholdt opptil 60 uker i OLE-fasen hos pasienter som fikk adalimumab gjennom hele denne perioden. I alt ble 20 personer behandlet i 60 uker eller lenger.

## Entesittrelatert artritt

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet multisenterstudie hos 46 pediatriske pasienter (6 til 17 år) med moderat entesittrelatert artritt. Pasientene ble randomisert til behandling med enten 24 mg per m<sup>2</sup> kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg adalimumab eller placebo annenhver uke i 12 uker. Den dobbeltblinde perioden ble etterfulgt av en åpen periode, hvor pasientene fikk 24 mg per m<sup>2</sup> kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg adalimumab subkutan annenhver uke i opptil ytterligere 192 uker. Det primære endepunktet var den prosentvise endring, fra baseline til uke 12, i antall aktive ledd med artritt (hevelse, som ikke skyldes misdannelse, eller ledd med tap av bevegelse pluss smerter og/eller ømhet), som ble oppnådd med gjennomsnittlig prosentvis nedgang på -62,6 % (median prosent endring -88,9 %) hos pasienter i adalimumabgruppen sammenlignet med -11,6 % (median prosent endring -50,0 %) hos pasienter i placebogruppen.

Forbedring i antall aktive ledd med artritt ble opprettholdt til og med uke 156 for 26 av 31 (84 %) pasienter i adalimumab-gruppen som forble i den åpne perioden av studien. Selv om det ikke er statistisk signifikant, viste de fleste av pasientene klinisk bedring i sekundære endepunkter som antall områder med entesitt, antall ømme ledd, antall hovne ledd, pediatrik ACR 50-respons, og pediatrik ACR 70-respons.

### *Pediatrik plakksoriasis*

Effekten av adalimumab ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 114 pediatriske pasienter fra alderen 4 år med alvorlig kronisk plakksoriasis (definert ved Physician's Global Assessment (PGA)  $\geq 4$  eller  $> 20$  % BSA eller  $> 10$  % BSA inkludert veldig tykke lesjoner eller Psoriasis Area and Severity Index (PASI)  $\geq 20$  eller  $\geq 10$  inkludert klinisk relevant påvirkning av ansikt, genitalia eller hånd/fot), som var utilstrekkelig behandlet med topikal behandling og helioterapi eller lysbehandling.

Pasientene fikk enten adalimumab 0,8 mg/kg annenhver uke (opptil 40 mg), 0,4 mg/kg annenhver uke (opptil 20 mg) eller metotreksat 0,1–0,4 mg/kg ukentlig (opptil 25 mg). Ved uke 16 hadde flere pasienter randomisert til adalimumab 0,8 mg/kg positiv respons (f.eks. PASI 75) sammenlignet med de som ble randomisert til gruppen med 0,4 mg/kg annenhver uke eller metotreksat.

**Tabell 19. Pediatrik plakksoriasis – effektresultater ved uke 16**

|                                  | <b>MTX<sup>a</sup><br/>N = 37</b> | <b>Adalimumab 0,8 mg/kg<br/>annenhver uke<br/>N = 38</b> |
|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------|
| PASI 75 <sup>b</sup>             | 12 (32,4 %)                       | 22 (57,9 %)                                              |
| PGA: «Klar»/minimal <sup>c</sup> | 15 (40,5 %)                       | 23 (60,5 %)                                              |

<sup>a</sup> MTX = metotreksat

<sup>b</sup> p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg vs. MTX

<sup>c</sup> p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg vs. MTX

Pasienter som oppnådde PASI 75 og PGA «klar» eller minimal, fikk stoppet behandlingen i opptil 36 uker og ble overvåket for tap av sykdomskontroll (f.eks. forverring av PGA med minst 2 i score). Pasientene ble deretter re-behandlet med adalimumab 0,8 mg/kg annenhver uke i 16 tilleggsuker, og responsraten observert under re-behandling var tilsvarende funn fra tidligere dobbeltblindet periode: PASI 75-respons på 78,9 % (15 av 19 personer) og PGA «klar» eller minimal på 52,6 % (10 av 19 personer).

I den åpne perioden av studien ble PASI 75 og PGA «klar» eller minimal opprettholdt i en tilleggsperiode på 52 uker uten nye sikkerhetsfunn.

### *Pediatrik Crohns sykdom*

Adalimumab ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet klinisk multisenterstudie designet for å vurdere effekt og sikkerhet av induksjons- og vedlikeholdsbehandling med doser avhengig av kroppsvekt ( $< 40$  kg eller  $\geq 40$  kg) hos 192 pediatriske pasienter i alderen mellom 6 og 17 år (inkludert) med moderat til alvorlig Crohns sykdom (CD), definert som Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) score  $> 30$ . Pasientene måtte ha mislyktes på konvensjonell behandling (inkludert et kortikosteroid og/eller et immunmodulerende middel) for CD. Pasientene kan også tidligere ha mistet respons eller vært intolerante overfor infliksimab.

Alle pasienter fikk åpen induksjonsbehandling med en dose basert på deres baseline kroppsvekt: 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2 for pasienter  $\geq 40$  kg, og henholdsvis 80 mg og 40 mg for pasienter  $< 40$  kg.

Ved uke 4 ble pasientene randomisert til vedlikeholdsbehandling 1:1 basert på deres kroppsvekt til enten lav dose eller standard dose som vist i tabell 20.

**Tabell 20. Vedlikeholdsbehandling**

| Pasientvekt | Lav dose            | Standard dose       |
|-------------|---------------------|---------------------|
| < 40 kg     | 10 mg annenhver uke | 20 mg annenhver uke |
| ≥ 40 kg     | 20 mg annenhver uke | 40 mg annenhver uke |

Effektresultater

Studiens primære endepunkt var klinisk remisjon ved uke 26, definert som PCDAI ≤ 10.

Klinisk remisjon og klinisk respons (definert som reduksjon i PCDAI score på minst 15 poeng fra baseline) er presentert i tabell 21. Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler er presentert i tabell 22.

**Tabell 21. Pediatrisk CD-studie – PCDAI klinisk remisjon og respons**

|                  | Standard dose<br>40/20 mg annenhver<br>uke<br>N = 93 | Lav dose<br>20/10 mg annenhver<br>uke<br>N = 95 | P-verdi* |
|------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------|
| <b>Uke 26</b>    |                                                      |                                                 |          |
| Klinisk remisjon | 38,7 %                                               | 28,4 %                                          | 0,075    |
| Klinisk respons  | 59,1 %                                               | 48,4 %                                          | 0,073    |
| <b>Uke 52</b>    |                                                      |                                                 |          |
| Klinisk remisjon | 33,3 %                                               | 23,2 %                                          | 0,100    |
| Klinisk respons  | 41,9 %                                               | 28,4 %                                          | 0,038    |

\* p-verdi for standard dose *versus* lav dose sammenligning.

**Tabell 22. Pediatrisk CD-studie – Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler og fistelremisjon**

|                                                          | Standard dose<br>40/20 mg<br>annenhver uke | Lav dose<br>20/10 mg<br>annenhver uke | P-verdi <sup>1</sup> |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|
| <b>Seponering av kortikosteroider</b>                    | <b>N = 33</b>                              | <b>N = 38</b>                         |                      |
| Uke 26                                                   | 84,8 %                                     | 65,8 %                                | 0,066                |
| Uke 52                                                   | 69,7 %                                     | 60,5 %                                | 0,420                |
| <b>Seponering av immunmodulerende midler<sup>2</sup></b> | <b>N = 60</b>                              | <b>N = 57</b>                         |                      |
| Uke 52                                                   | 30,0 %                                     | 29,8 %                                | 0,983                |
| <b>Fistelremisjon<sup>3</sup></b>                        | <b>N = 15</b>                              | <b>N = 21</b>                         |                      |
| Uke 26                                                   | 46,7 %                                     | 38,1 %                                | 0,608                |
| Uke 52                                                   | 40,0 %                                     | 23,8 %                                | 0,303                |

<sup>1</sup> p-verdi for standard dose *versus* lav dose sammenligning.

<sup>2</sup> Immunsuppressiv behandling kunne bare bli seponert ved eller etter uke 26 ved utprøvers diskresjon hvis pasienten oppfylte kriteriet for klinisk respons

<sup>3</sup> definert som en lukking av alle fistler som ble drenert ved baseline på minst 2 påfølgende post-baseline besøk

Statistisk signifikant økning (forbedring) fra baseline til uke 26 og 52 i Body Mass Index og veksthastighet ble observert for begge behandlingsgrupper.

Statistisk og klinisk signifikant forbedring fra baseline ble også observert i begge behandlingsgrupper for parametre innen livskvalitet (inkludert IMPACT III).

Ett hundre pasienter (n = 100) fra Pediatrisk CD-studien fortsatte i en åpen, langtids-, forlengelsesstudie. Etter 5 år med adalimumab-behandling var 74,0 % (37/50) av de 50 gjenværende pasientene i studien fortsatt i klinisk remisjon, og 92,0 % (46/50) av pasientene fortsatte å ha klinisk respons per PCDAI.

#### *Pediatrisk uveitt*

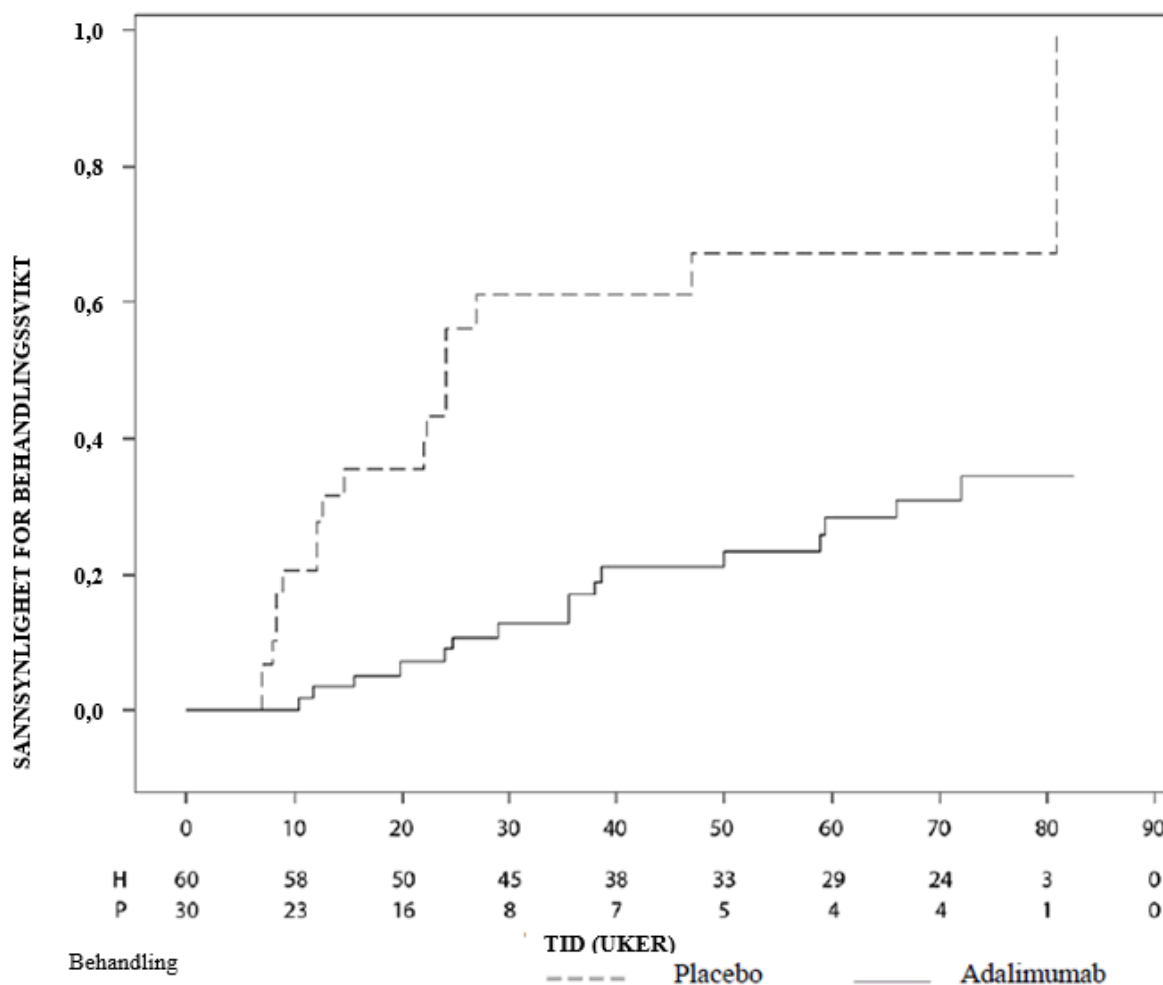
Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 90 pediatriske pasienter mellom 2 og < 18 år med aktiv JIA-assosiert ikke-infeksiøs fremre uveitt, som ikke responderte på behandling etter minst 12 ukers behandling med metotreksat. Pasientene fikk enten placebo eller 20 mg adalimumab (hvis < 30 kg) eller 40 mg adalimumab (hvis  $\geq$  30 kg) annenhver uke i kombinasjon med deres baselinedose av metotreksat.

Det primære endepunktet var tid til behandlingssvikt. Kriteriene som definerte behandlingssvikt, var forverret eller vedvarende okulær inflammasjon uten forbedring, delvis forbedring med utvikling av vedvarende okulære komorbiditeter eller forverring av okulære komorbiditeter, bruk av samtidige legemidler uten tillatelse, og behandlingspause i en lengre tidsperiode.

#### Klinisk respons

Adalimumab forlenget tiden til behandlingssvikt signifikant, sammenlignet med placebo (se figur 2,  $p < 0,0001$  ved log rank test). Median tid til behandlingssvikt var 24,1 uker for pasienter behandlet med placebo. Det var ikke mulig å vurdere median tid til behandlingssvikt for pasienter behandlet med adalimumab, fordi mindre enn halvparten av pasientene opplevde behandlingssvikt. Adalimumab reduserte risikoen for behandlingssvikt signifikant med 75 % i forhold til placebo, som vist ved hazard ratio (HR = 0,25 [95 % KI: 0,12, 0,49]).

**Figur 2. Kaplan-Meier-kurve som viser tid til behandlingssvikt i studien med pediatrik uveitt**



Merknad: P = placebo (antall med risiko); H = adalimumab (antall med risiko).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon og distribusjon

Etter administrering av 24 mg/m<sup>2</sup> (maksimum 40 mg) subkutan annenhver uke hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) i alderen 4 til 17 år, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state (verdier målt fra uke 20 til 48) på 5,6 ± 5,6 mikrog/ml (102 % CV) for adalimumab uten samtidig bruk av metotreksat og 10,9 ± 5,2 mikrog/ml (47,7 % CV) ved samtidig bruk av metotreksat.

Hos pasienter med polyartikulær JIA i alderen 2 til < 4 år eller fra 4 år og oppover og med kroppsvekt < 15 kg dosert med adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state 6,0 ± 6,1 mikrog/ml (101 % CV) for adalimumab uten samtidig bruk av metotreksat og 7,9 ± 5,6 mikrog/ml (71,2 % CV) ved samtidig bruk av metotreksat.

Etter administrering av 24 mg/m<sup>2</sup> (maksimum 40 mg) subkutan annenhver uke hos pasienter med entesittrelatert artritt i alderen 6 til 17 år, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state (verdier målt ved uke 24) på 8,8 ± 6,6 mikrog/ml for adalimumab uten samtidig bruk av metotreksat og 11,8 ± 4,3 mikrog/ml ved samtidig bruk av metotreksat.

Etter subkutan administrering av 0,8 mg/kg (maksimum 40 mg) annenhver uke hos pediatrike pasienter med kronisk plakksoriasis, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab ved steady-state ca. 7,4 ± 5,8 mikrog/ml (79 % CV).

Hos pediatriske pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom var den åpne adalimumab induksjonsdosen 160/80 mg eller 80/40 mg ved henholdsvis uke 0 og 2 avhengig av en kroppsvekt avskåret ved 40 kg. Ved uke 4 ble pasienter randomisert til vedlikeholdsbehandlingsgrupper 1:1 til enten standard dose (40/20 mg annenhver uke) eller lav dose (20/10 mg annenhver uke) basert på deres kroppsvekt. Gjennomsnittlige ( $\pm$ SD) bunnkonsentrasjoner av adalimumab i serum oppnådd ved uke 4 var  $15,7 \pm 6,6$  mikrog/ml for pasienter  $\geq 40$  kg (160/80 mg) og  $10,6 \pm 6,1$  mikrog/ml for pasienter  $< 40$  kg (80/40 mg).

For pasienter som fortsatte på deres randomiserte behandling, var gjennomsnittlige ( $\pm$ SD) bunnkonsentrasjoner av adalimumab ved uke 52  $9,5 \pm 5,6$  mikrog/ml for gruppen som fikk standard dose og  $3,5 \pm 2,2$  mikrog/ml for gruppen som fikk lav dose. Gjennomsnittlige bunnkonsentrasjoner ble vedlikeholdt hos pasienter som fortsatte på adalimumab behandling annenhver uke i 52 uker. For pasienter som økte dosen fra annenhver uke til ukentlig regime var gjennomsnittlige ( $\pm$ SD) serumkonsentrasjoner av adalimumab ved uke 52  $15,3 \pm 11,4$  mikrog/ml (40/20 mg, ukentlig) og  $6,7 \pm 3,5$  mikrog/ml (20/10 mg, ukentlig).

Eksposering for adalimumab hos pediatriske uveittpasienter ble estimert ved å benytte farmakokinetisk populasjonsmodellering og simulering, basert på farmakokinetikk observert på tvers av indikasjoner ved bruk hos andre pediatriske pasienter (pediatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artritt, pediatrisk Crohns sykdom og entesittrelatert artritt). Det foreligger ingen kliniske eksponeringsdata vedrørende bruk av induksjonsdose hos barn  $< 6$  år. De forventede eksponeringene indikerer at i fravær av metotreksat kan en induksjonsdose føre til en initial økning i systemisk eksponering.

#### Eksposering-responsforhold i pediatrisk populasjon

På bakgrunn av data fra kliniske studier hos pasienter med JIA (pJIA og ERA), ble et forhold mellom eksponering og respons etablert mellom plasmakonsentrasjoner og PedACR 50-respons. Den plasmakonsentrasjonen av adalimumab som tilsynelatende gir halvparten av maksimal PedACR 50-respons (EC50) var 3 mikrog/ml (95 % KI: 1–6 mikrog/ml).

Eksposering-responsforhold mellom adalimumabkonsentrasjon og effekt hos pediatriske pasienter med alvorlig kronisk plakksoriasis, ble etablert for henholdsvis PASI 75 og PGA klar eller minimal. PASI 75 og PGA klar eller minimal økte med økte adalimumabkonsentrasjoner, begge med lignende tilsynelatende EC50 på omtrent 4,5 mikrog/ml (henholdsvis 95 % KI 0,4–47,6 og 1,9–10,5).

#### Voksne

Etter subkutan administrasjon av en enkeltdose på 40 mg er absorpsjonen og distribusjonen av adalimumab langsom, med maksimale serumkonsentrasjoner etter omkring 5 dager. Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengeligheten for adalimumab estimert fra tre studier etter en enkeltdose på 40 mg gitt subkutan var 64 %. Etter enkeltdoser administrert intravenøst i området 0,25 til 10 mg/kg, var konsentrasjonene proporsjonale med dosen. Etter doser på 0,5 mg/kg (~40 mg) varierte clearance fra 11 til 15 ml/time, distribusjonsvolumet ( $V_{ss}$ ) varierte fra 5 til 6 liter, og den gjennomsnittlige halveringstiden ved terminalfase var ca. to uker. Adalimumabkonsentrasjonene i synovialvæsken hos flere pasienter med revmatoid artritt varierte fra 31 til 96 % av konsentrasjonen i serum.

Etter subkutan administrasjon av 40 mg adalimumab annenhver uke hos voksne pasienter med revmatoid artritt (RA), var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon ved steady-state på henholdsvis omkring 5 mikrog/ml (uten samtidig metotreksat) og 8 til 9 mikrog/ml (med samtidig metotreksat). Bunnnivåene av adalimumab i serum ved steady-state økte omtrent proporsjonalt med dosen etter 20, 40 og 80 mg administrert subkutan annenhver uke og hver uke.

Hos voksne pasienter med psoriasis var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon ved steady-state 5 mikrog/ml under monoterapibehandling med 40 mg adalimumab annenhver uke.

Hos pasienter med Crohns sykdom gir en induksjonsdose på 80 mg ved uke 0 etterfulgt av 40 mg adalimumab i uke 2 en bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 5,5 mikrog/ml under induksjonsperioden. En induksjonsdose på 160 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 80 mg adalimumab ved uke 2 gav bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 12 mikrog/ml i induksjonsperioden. Gjennomsnittlige bunnnivåer ved steady-state på ca. 7 mikrog/ml ble observert hos pasienter med Crohns sykdom som fikk en vedlikeholdsdose på 40 mg adalimumab annenhver uke.

En induksjonsdose på 80 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 40 mg adalimumab annenhver uke med start fra uke 1 hos voksne pasienter med uveitt, resulterte i gjennomsnittlige steady-state konsentrasjoner på ca. 8–10 mikrog/ml.

Farmakokinetisk populasjons- og farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering og simulering antar sammenlignbar eksponering og effekt av adalimumab hos pasienter behandlet med 80 mg annenhver uke sammenlignet med 40 mg hver uke (inkludert voksne pasienter med RA, HS, UC, CD eller Ps, ungdom med HS, og pediatriske pasienter  $\geq 40$  kg med CD).

### Eliminasjon

Farmakokinetiske populasjonsanalyser med data fra over 1300 RA-pasienter viste en tendens mot høyere tilsynelatende clearance av adalimumab med økende kroppsvekt. Etter korrigering for vektforskjeller, syntes kjønn og alder å ha minimal effekt på clearance av adalimumab. Serumnivåene av fritt adalimumab (ikke bundet til antistoffer mot adalimumab, AAA) ble observert å være lavere hos pasienter med målbart AAA.

### Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Adalimumab har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på toksisitetstester etter enkeltdosering, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller gentoksisitet.

En studie på embryoføtal utviklingstoksisitet og perinatal utvikling som ble utført på cynomolgus-aper ved 0,30 og 100 mg/kg (9–17 aper/gruppe) viste ingen tegn til fosterskader som skyldtes adalimumab. Verken karsinogenitetsstudier eller en standardutredning av fertilitet og postnatal toksisitet er gjennomført med adalimumab på grunn av mangel på egnede modeller på antistoff med begrenset kryss-reaktivitet til TNF fra gnagere, samt utvikling av nøytraliserende antistoffer hos gnagere.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpestoffer**

L-histidin  
L-histidinhydrokloridmonohydrat  
Sukrose  
Edetatdinatriumdihydrat  
L-metionin  
Polysorbat 80  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

En enkelt Amsparity ferdigfylt sprøyte kan oppbevares ved høyst 30 °C for en periode på opptil 30 dager. Sprøyten må beskyttes mot lys, og kastes hvis den ikke brukes innen 30 dager.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Amsparity 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning, endose i ferdigfylt sprøyte (type I glass) med en stempelpropp (klorobutylgummi) og en kanyler med kanylehette (termoplastisk elastomer).

Pakninger:

- 2 ferdigfylte sprøyter (0,4 ml steril oppløsning) og 2 spritservietter. Hver ferdigfylte sprøyte er i en blisterpakning

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1415/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. februar 2020

Dato for siste fornyelse: 19. september 2024

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Amsparity 40 mg / 0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert 0,8 ml endose hetteglass inneholder 40 mg adalimumab.

Adalimumab er et rekombinant humant monoklonalt antistoff produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster.

### Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Amsparity 40 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 0,16 mg polysorbat 80 i hver 0,8 ml endose hetteglass, som tilsvarer 0,2 mg/ml polysorbat 80.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Klar, fargeløs til svært lys brun oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

#### Juvenil idiopatisk artritt

##### *Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt*

Amsparity i kombinasjon med metotreksat er indisert til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos pasienter over 2 år, som har respondert utilstrekkelig på et eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Amsparity kan gis som monoterapi i tilfelle intoleranse mot metotreksat, eller når fortsettelse av behandling med metotreksat ikke er hensiktsmessig (for effekt ved monoterapi, se pkt. 5.1). Adalimumab er ikke studert hos pasienter under 2 år.

##### *Entesittrelatert artritt*

Amsparity er indisert til behandling av aktiv entesittrelatert artritt hos pasienter over 6 år, som har respondert utilstrekkelig på eller som er intolerante overfor konvensjonell behandling (se pkt. 5.1).

#### Pediatrisk plakkpsoriasis

Amsparity er indisert til behandling av alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos barn og ungdom over 4 år, som har respondert utilstrekkelig på eller som er uegnede kandidater for topikal behandling og lysbehandling.

### Hidradenitis suppurativa (HS) hos ungdom

Amsparity er indisert til behandling av aktiv moderat til alvorlig hidrosadenitt (svettekjertelbetennelse) hos ungdom over 12 år, som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell systemisk behandling av HS (se pkt. 5.1 og 5.2).

### Pediatrisk Crohns sykdom

Amsparity er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom hos pediatriske pasienter (over 6 år), som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling inkludert primær ernæringsterapi og et kortikosteroid og/eller et immunmodulerende legemiddel, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger.

### Pediatrisk ulcerøs kolitt

Amsparity er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos pediatriske pasienter (over 6 år) som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling inkludert kortikosteroider og/eller 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA), eller som ikke tolererer eller har medisinske kontraindikasjoner mot slike behandlinger.

### Pediatrisk uveitt

Amsparity er indisert til behandling av pediatrisk kronisk ikke-infeksiøs fremre uveitt hos pasienter over 2 år, som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor konvensjonell behandling, eller der konvensjonell behandling ikke er hensiktsmessig.

## **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandling med Amsparity bør startes opp og overvåkes av spesialistlege med erfaring i diagnostikk og behandling av tilstander der Amsparity er indisert. Oftalmologer rådes til å konsultere en passende spesialist før oppstart av behandling med Amsparity (se pkt. 4.4). Pasienter som behandles med Amsparity bør gis et pasientkort med sikkerhetsinformasjon.

Med nødvendig opplæring kan pasientene selv injisere Amsparity dersom legen mener det er forsvarlig, og med nødvendig medisinsk oppfølging

Under behandling med Amsparity bør annen samtidig terapi (f.eks. kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler) være optimalisert.

### Dosering

#### Pediatrisk populasjon

##### *Juvenil idiopatisk artritt*

##### Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt fra 2 års alder

Anbefalt dose av Amsparity til pasienter over 2 år med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt er basert på kroppsvekt (tabell 1). Amsparity administreres som subkutan injeksjon annenhver uke.

**Tabell 1. Amsparity-dosering for pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt**

| <b>Kroppsvekt</b> | <b>Dosering</b>     |
|-------------------|---------------------|
| 10 kg til < 30 kg | 20 mg annenhver uke |
| ≥ 30 kg           | 40 mg annenhver uke |

Tilgjengelig data antyder at klinisk respons oppnås vanligvis innen 12 uker. Fortsettelse av behandlingen hos pasienter som ikke responderer innen denne perioden, bør vurderes nøye.

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos pasienter under 2 år ved denne indikasjonen.

Amsparity kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

#### Entesittrelatert artritt

Anbefalt dose av Amsparity til pasienter med entesittrelatert artritt over 6 år er basert på kroppsvekt (tabell 2). Amsparity administreres som subkutan injeksjon annenhver uke.

**Tabell 2. Amsparity-dosering for pasienter med entesittrelatert artritt**

| Kroppsvekt        | Dosering            |
|-------------------|---------------------|
| 15 kg til < 30 kg | 20 mg annenhver uke |
| ≥ 30 kg           | 40 mg annenhver uke |

Adalimumab er ikke undersøkt hos pasienter under 6 år med entesittrelatert artritt.

Amsparity kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

#### *Pediatrik plakkpsoriasis*

Den anbefalte Amsparity-doseringen for pasienter fra 4 til 17 år med plakkpsoriasis er basert på kroppsvekt (tabell 3). Amsparity administreres som subkutan injeksjon.

**Tabell 3. Amsparity-dosering for pediatriske pasienter med plakkpsoriasis**

| Kroppsvekt        | Dosering                                                                               |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 15 kg til < 30 kg | Startdose på 20 mg, etterfulgt av 20 mg gitt annenhver uke fra én uke etter startdosen |
| ≥ 30 kg           | Startdose på 40 mg, etterfulgt av 40 mg gitt annenhver uke fra én uke etter startdosen |

Fortsatt behandling utover 16 uker bør vurderes nøye hos en pasient som ikke responderer innen denne tidsperioden.

Dersom ny behandling med Amsparity er indisert, bør doseringsanbefalinger ovenfor følges.

Sikkerhet ved bruk av adalimumab hos pediatriske pasienter med plakkpsoriasis er undersøkt med et gjennomsnittlig 13 måneder.

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 4 år ved denne indikasjonen.

Amsparity kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

#### *Hidrosadenitt hos ungdom (over 12 år, kroppsvekt på minst 30 kg)*

Det finnes ingen kliniske studier med adalimumab hos ungdom med HS.

Doseringen av adalimumab hos disse pasientene har blitt bestemt fra farmakokinetisk modellering og simulering (se pkt. 5.2).

Anbefalt dosering av Amsparity er 80 mg ved uke 0, etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra uke 1 via subkutan injeksjon.

Hos ungdom med utilstrekkelig respons på Amsparity 40 mg annenhver uke, kan en økning i dosering til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke vurderes.

Behandling med antibiotika kan fortsette under behandling med Amsparity om nødvendig. Det anbefales at pasienten bruker en topikal antiseptisk vask på sine HS sår daglig under behandling med Amsparity.

Videre behandling utover 12 uker bør nøye overveies hos pasienter uten forbedring i løpet av denne perioden.

Skulle det være nødvendig å avbryte behandlingen, kan behandling med Amsparity startes igjen etter behov.

Nytte og risiko ved videre langvarig behandling bør evalueres regelmessig (se data for voksne i pkt. 5.1).

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 12 år ved denne indikasjonen.

Amsparity kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

#### *Pediatrisk Crohns sykdom*

Anbefalt dose av Amsparity for pasienter fra 6 til 17 år med Crohns sykdom er basert på kroppsvekt (tabell 4). Amsparity administreres som subkutan injeksjon.

**Tabell 4. Amsparity-dosering for pediatriske pasienter med Crohns sykdom**

| Kroppsvekt | Startdose                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Vedlikeholdsdose fra uke 4 |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| < 40 kg    | <ul style="list-style-type: none"><li>40 mg ved uke 0 og 20 mg ved uke 2</li></ul> <p>Dersom det er behov for raskere respons på behandlingen og med viten om at bivirkningsrisiko kan være høyere ved bruk av høyere startdose, kan følgende dosering benyttes:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2</li></ul>  | 20 mg annenhver uke        |
| ≥ 40 kg    | <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2</li></ul> <p>Dersom det er behov for raskere respons på behandlingen og med viten om at bivirkningsrisiko kan være høyere ved bruk av høyere startdose, kan følgende dosering benyttes:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2</li></ul> | 40 mg annenhver uke        |

Pasienter som opplever utilstrekkelig respons kan ha nytte av en økning i dosering:

- < 40 kg: 20 mg hver uke
- ≥ 40 kg: 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke

Fortsettelse av behandlingen hos pasienter som ikke responderer innen uke 12, bør vurderes nøye.

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 6 år ved denne indikasjonen.

Amsparity kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

### *Pediatrisk ulcerøs kolitt*

Anbefalt dose av Amsparity for pasienter fra 6 til 17 år med ulcerøs kolitt er basert på kroppsvekt (tabell 5). Amsparity administreres som subkutan injeksjon.

**Tabell 5. Amsparity-dosering for pediatriske pasienter med ulcerøs kolitt**

| Pasientvekt | Startdose                                                                                                                                                                                                                                 | Vedlikeholdsdose fra uke 4* |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| < 40 kg     | <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg ved uke 0 (gitt som to 40 mg injeksjoner på én dag) og</li><li>40 mg ved uke 2 (gitt som én 40 mg injeksjon)</li></ul>                                                                        | 40 mg annenhver uke         |
| ≥ 40 kg     | <ul style="list-style-type: none"><li>160 mg ved uke 0 (gitt som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager) og</li><li>80 mg ved uke 2 (gitt som to 40 mg injeksjoner på én dag)</li></ul> | 80 mg annenhver uke         |

\* Pediatriske pasienter som fyller 18 år mens de bruker Amsparity, bør fortsette sin foreskrevne vedlikeholdsdose.

Videre behandling utover 8 uker bør vurderes nøye hos pasienter som ikke viser tegn til respons innen denne tidsperioden.

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 6 år ved denne indikasjonen.

Amsparity kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

### *Pediatrisk uveitt*

Anbefalt dose av Amsparity for pediatriske pasienter med uveitt over 2 år er basert på kroppsvekt (tabell 6). Amsparity administreres som subkutan injeksjon.

Det foreligger ikke erfaring med behandling av pediatrisk uveitt med adalimumab uten samtidig behandling med metotreksat.

**Tabell 6. Amsparity-dosering for pediatriske pasienter med uveitt**

| Kroppsvekt | Dosering                                          |
|------------|---------------------------------------------------|
| < 30 kg    | 20 mg annenhver uke i kombinasjon med metotreksat |
| ≥ 30 kg    | 40 mg annenhver uke i kombinasjon med metotreksat |

Når behandling med Amsparity startes opp, kan en induksjonsdose på 40 mg for pasienter < 30 kg eller 80 mg for pasienter ≥ 30 kg administreres én uke før oppstart av vedlikeholdsbehandling. Det foreligger ingen kliniske data vedrørende bruk av en induksjonsdose av Amsparity hos barn < 6 år (se pkt. 5.2).

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 2 år ved denne indikasjonen.

Det anbefales at nytte og risiko ved fortsettelse av langtidsbehandling vurderes årlig (se pkt. 5.1).

Amsparity kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

### Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

Adalimumab er ikke undersøkt hos disse pasientpopulasjonene. Ingen doseanbefaling kan gis.

### Administrasjonsmåte

Amsparity administreres ved subkutan injeksjon. Fullstendig bruksanvisning for riktig bruk finnes i pakningsvedlegget.

Amsparity er tilgjengelig i andre styrker og formuleringer.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv tuberkulose eller annen alvorlig infeksjon som sepsis, og opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.4).

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

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

### Infeksjoner

Pasienter som behandles med TNF-antagonister er mer mottagelige for alvorlige infeksjoner. Nedsatt lungefunksjon kan øke risikoen for å utvikle infeksjoner. Derfor må pasienter overvåkes nøye med henblikk på mulige infeksjoner – deriblant tuberkulose – før, under og etter behandling med Amsparity. Da eliminering av adalimumab kan ta opptil fire måneder, bør overvåking fortsette ut denne perioden.

Behandling med Amsparity bør ikke startes opp hos pasienter med aktive infeksjoner, inkludert kroniske eller lokaliserte infeksjoner, før infeksjonene er under kontroll. Hos pasienter som har vært utsatt for tuberkulose eller har reist i områder hvor det er høy risiko for tuberkulose eller endemiske mykoser, som histoplasmos, koksidioidomykose eller blastomykose, skal nytte og risiko ved behandling med Amsparity avveies før start av behandlingen (se *Andre opportunistiske infeksjoner*).

Pasienter som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandling med Amsparity bør overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisering. Dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis, bør behandling med Amsparity seponeres og passende behandling med antimikrobielle eller antimykotiske legemidler bør startes inntil infeksjonen er under kontroll. Legen bør utvise varsomhet når det vurderes å bruke Amsparity hos pasienter som har hatt gjentatte infeksjoner eller som har underliggende lidelser som predisponerer for infeksjoner, inkludert samtidig bruk av immunsuppressive legemidler.

### *Alvorlige infeksjoner*

Alvorlige infeksjoner, inkludert sepsis, pga. bakterielle, mykobakterielle, invasive sopp-, parasitt-, virus- og andre opportunistiske infeksjoner som listeriose, legionellose og pneumocystose, er rapportert hos pasienter som behandles med adalimumab.

Andre alvorlige infeksjoner inklusive pneumoni, pyelonefritt, septisk artritt og septikemi er sett i kliniske studier. Sykehusinnleggelse eller fatale følger assosiert med infeksjoner er rapportert.

## *Tuberkulose*

Det er rapportert tilfeller av tuberkulose, inkludert reaktivering og nyoppstått tuberkulose, hos pasienter som behandles med adalimumab. Rapporter inkluderte tilfeller av pulmonær og ekstrapulmonær (dvs. disseminert) tuberkulose.

Alle pasienter må vurderes med henblikk på både aktiv eller inaktiv («latent») tuberkuløs infeksjon før behandling med Amsparity startes opp. Evalueringen bør omfatte en detaljert medisinsk vurdering av pasientenes tidligere historie med tuberkulose eller mulig tidligere eksponering for mennesker med aktiv tuberkulose samt tidligere og/eller pågående immunsuppressiv behandling. Passende screeningtester (dvs. tuberkulin hudprøve og thoraxrøntgen) bør gjennomføres hos alle pasienter (nasjonale anbefalinger kan brukes). Det anbefales at disse testene og testresultatene registreres i pasientkortet. Forskrivende leger bør være oppmerksom på risikoen for falske negative resultater av tuberkulintest, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller har immunsvikt.

Behandling med Amsparity skal ikke startes opp dersom det diagnostiseres aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3).

I alle situasjoner som er beskrevet under, bør behandlingens nytte-/risikoforhold vurderes nøye.

Hvis latent tuberkulose mistenkes, bør lege som er ekspert på tuberkulose konsulteres.

Hvis latent tuberkulose er diagnostisert, må passende anti-tuberkulose profylaksebehandling startes før behandling med Amsparity begynner, og i samsvar med lokale retningslinjer.

Bruk av anti-tuberkulose profylaksebehandling bør også vurderes før start av behandling med Amsparity hos pasienter med flere eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose til tross for en negativ tuberkulostest, og hos pasienter med en tidligere historie med latent eller aktiv tuberkulose hvor tilstrekkelig behandling ikke kan bekreftes.

Tilfeller av reaktivert tuberkulose har forekommet hos pasienter behandlet med adalimumab til tross for tuberkulose profylaksebehandling. Noen pasienter med vellykket behandling for aktiv tuberkulose, har igjen utviklet tuberkulose under behandling med adalimumab.

Pasienter bør instrueres til å oppsøke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn/symptomer som tyder på tuberkuløs infeksjon (f.eks. vedvarende hoste, vekttap, lavgradig feber, slapphet) under eller etter behandling med Amsparity.

## *Andre opportunistiske infeksjoner*

Opportunistiske infeksjoner, inkludert invasive soppinfeksjoner er observert hos pasienter som behandles med adalimumab. Disse infeksjonene har ikke konsekvent blitt gjenkjent hos pasienter som tar TNF-antagonister, noe som har ført til forsinkelser av hensiktsmessig behandling, noen ganger med fatale følger.

Hos pasienter som utvikler symptomer som feber, malaise, vekttap, svette, hoste, dyspné og/eller lungeinfiltrat eller andre alvorlige systemiske sykdommer med eller uten samtidig sjokk bør en invasiv soppinfeksjon mistenkes og behandling med Amsparity avbrytes omgående. Diagnostisering og håndtering av empirisk behandling med antimykotika hos disse pasientene, bør skje i samråd med en lege som har erfaring med å behandle pasienter med invasive soppinfeksjoner.

## Reaktivering av hepatitt B

Reaktivering av hepatitt B har forekommet hos pasienter som behandles med TNF-antagonister inklusive adalimumab, og som er kroniske bærere av viruset og (dvs. overflateantigen-positive). Noen tilfeller var fatale. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av Amsparity-behandling. For

pasienter som testes positiv for hepatitt B-infeksjon, anbefales det å konsultere en lege med ekspertise på behandling av hepatitt B.

HBV-bærere som krever behandling med Amsparity bør overvåkes nøye med hensyn på sykdomstegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandlingen og flere måneder etter avsluttet behandling. Tilstrekkelig data om behandling av pasienter som er HBV-bærere med antiviralterapi for å forebygge HBV-reakivering, samtidig med TNF-antagonistterapi, er ikke tilgjengelig. Amsparity bør seponeres hos pasienter som utvikler HBV-reakivering og effektiv antiviralterapi med passende støttebehandling bør startes.

### Nevrologiske hendelser

TNF-antagonister, også adalimumab, er i sjeldne tilfeller satt i sammenheng med oppblussing eller forverring av kliniske symptomer og/eller radiografisk indikasjon på demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet, inkludert multippel sklerose og optikusneuritt, og perifer demyeliniserende sykdom, inkludert Guillain-Barré syndrom. Forskrivende lege bør utvise varsomhet når Amsparity vurderes til pasienter med tidligere eksisterende eller nylig oppståtte demyeliniserende sykdommer i det sentrale eller perifere nervesystemet. Seponering av Amsparity bør vurderes dersom noen av disse sykdommene utvikles. Det er en kjent sammenheng mellom intermediaær uveitt og demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet. Nevrologisk undersøkelse bør gjennomføres hos pasienter med ikke-infeksiøs intermediaær uveitt før oppstart av behandling med Amsparity og regelmessig under behandlingen, for å sjekke for pre-eksisterende eller utviklende demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet.

### Allergiske reaksjoner

Alvorlige allergiske reaksjoner forbundet med adalimumab var sjelden i kliniske studier. Ikke-alvorlige allergiske reaksjoner forbundet med adalimumab var mindre vanlige i kliniske studier. Rapporter om alvorlige allergiske reaksjoner, inkludert anafylaksi, har blitt mottatt etter administrasjon av adalimumab. Hvis det oppstår anafylaktiske reaksjoner eller annen alvorlig allergisk reaksjon, må administreringen av Amsparity seponeres umiddelbart og nødvendig behandling initieres.

### Immunosuppresjon

I en studie med 64 pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med adalimumab, ble det ikke funnet bevis for nedsettelse av forsinket hypersensitivitet, nedsettelse av immunglobulinnivåer eller forandring av telte effektor T-, B-, NK-celler, monocytter/makrofager og nøytrofiler.

### Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

I kontrollerte kliniske studier med TNF-antagonister ble det observert flere tilfeller med maligniteter inkludert lymfom hos pasienter behandlet med TNF-antagonister sammenlignet med pasienter i kontrollgruppen. Forekomsten var likevel lav. Etter markedsføring er tilfeller med leukemi hos pasienter som ble behandlet med en TNF-antagonist, rapportert. Pasienter med revmatoid artritt med langvarig, svært aktiv, inflammatorisk sykdom har økt risiko for lymfomer og leukemi. Dette kompliserer estimering av risiko. Med nåværende kunnskap kan det ikke utelukkes at pasienter som behandles med TNF-antagonister har en mulig risiko for utvikling av lymfomer, leukemi og andre maligniteter.

Etter markedsføring har det blitt rapportert om maligniteter, noen fatale, hos barn, ungdom og unge voksne (opptil 22 år) som ble behandlet med TNF-antagonister, inkludert adalimumab (start av behandling  $\leq$  18 år). Omtrent halvparten av tilfellene var lymfomer. Andre tilfeller representerte forskjellige maligniteter og inkluderte sjeldne maligniteter som vanligvis er assosiert med immunosuppresjon. Risiko for utvikling av maligniteter hos barn og ungdom som er behandlet med TNF-antagonister, kan ikke utelukkes.

Sjeldne tilfeller av hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter behandlet med adalimumab er sett etter markedsføring. Denne sjeldne typen T-cellelymfom har en meget aggressiv sykdomsprogresjon og er vanligvis fatal. Noen av tilfellene med hepatosplenisk T-cellelymfom med adalimumab har skjedd hos unge voksne som samtidig ble behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin for inflammatorisk tarmsykdom. Den potensielle risikoen ved samtidig bruk av azatioprin eller 6-merkaptopurin og adalimumab bør vurderes nøye. Man kan ikke utelukke en risiko for å utvikle hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter som behandles med Amsparity (se pkt. 4.8).

Det er ikke utført studier som inkluderer pasienter med tidligere malignitet eller hos pasienter som fortsetter med behandling av adalimumab etter utvikling av malignitet. Ekstra varsomhet bør derfor utvises når behandling med adalimumab vurderes hos disse pasientene (se pkt. 4.8).

Alle pasienter, særlig de med en tidligere omfattende immunsuppressiv behandling eller psoriasis pasienter med en tidligere PUVA-behandling bør undersøkes for tilstedeværelse av ikke-melanom hudkreft før og under behandling med Amsparity. Melanom og merkelcellekarsinom har også blitt rapportert hos pasienter behandlet med TNF-antagonister, inkludert adalimumab (se pkt. 4.8).

I en klinisk studie som undersøkte bruken av en annen TNF-antagonist, infliksimab, hos pasienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), ble flere maligniteter, mest i lungene eller hode og nakke, rapportert hos pasienter som fikk infliksimab sammenlignet med kontrollgruppen. Alle pasientene var tidligere storrykere. Derfor skal forsiktighet utvises når en TNF-antagonist brukes hos KOLS-pasienter, og hos pasienter som pga. storryking har økt risiko for malignitet.

Basert på nåværende data er det ikke kjent om adalimumabbehandling påvirker risikoen for å utvikle dysplasi eller tykktarmskreft. Alle pasienter med ulcerøs kolitt som har økt risiko for dysplasi eller kolonkarsinom (for eksempel pasienter med langvarig ulcerøs kolitt eller primær skleroserende kolangitt), eller som har en forhistorie med dysplasi eller kolonkarsinom, bør regelmessig screenes for dysplasi før terapi initieres og gjennom hele sykdomsforløpet. Denne evalueringen skal omfatte koloskopi og biopsi etter lokale anbefalinger.

### Hematologiske reaksjoner

Sjeldne tilfeller av pancytopeni inkludert aplastisk anemi er rapportert med TNF-antagonister. Bivirkninger i form av hematologiske reaksjoner, inkludert klinisk signifikant cytopeni (f. eks. trombocytopeni, leukopeni) er rapportert ved bruk av adalimumab. Alle pasienter bør rådes til øyeblikkelig å søke medisinsk hjelp hvis de utvikler tegn og symptomer på bloddyskrasier (f. eks. vedvarende feber, bloduttredelser, blødninger, blekhet) under behandling med Amsparity. Seponering av behandling med Amsparity bør vurderes hos pasienter med bekreftet signifikante hematologiske abnormaliteter.

### Vaksinasjoner

Like antistoffresponser på standard 23-valent pneumokokkvaksinasjon og influensatrivalent-virusvaksinasjon ble observert i en studie med 226 voksne pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med adalimumab eller placebo. Ingen data om sekundær overføring av infeksjon med levende vaksiner hos pasienter som får adalimumab er tilgjengelig.

Det anbefales, hvis mulig, at pediatrike pasienter vaksineres i tråd med gjeldende vaksinasjonsveiledninger før behandling med adalimumab startes.

Pasienter som behandles med adalimumab, kan få samtidige vaksinasjoner, med unntak av levende vaksiner. Administrasjon av levende vaksiner (f.eks. BCG vaksine) på spedbarn eksponert for adalimumab intrauterint anbefales ikke før 5 måneder etter morens siste injeksjon med adalimumab under graviditeten.

### Kongestiv hjertesvikt

I en klinisk studie med en annen TNF-antagonist er det observert forverret kongestiv hjertesvikt og økt mortalitet på grunn av kongestiv hjertesvikt. Tilfeller med forverret kongestiv hjertesvikt er også rapportert hos pasienter som fikk adalimumab. Det bør utvises varsomhet ved bruk av Amsparity hos pasienter med lett hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Amsparity er kontraindisert ved moderat eller alvorlig hjertesvikt (se pkt. 4.3). Behandling med Amsparity skal seponeres hos pasienter som utvikler nye eller forverrede symptomer på kongestiv hjertesvikt.

### Autoimmun aktivitet

Behandling med Amsparity kan forårsake dannelse av autoimmune antistoffer. Effekten av langtidsbehandling med adalimumab med hensyn til utvikling av autoimmune sykdommer er ukjent. Dersom en pasient etter behandling med Amsparity utvikler symptomer på lupuslignende syndrom og er positiv for antistoffer mot dobbelkjedet DNA, skal videre behandling med Amsparity stoppes (se pkt. 4.8).

### Samtidig bruk av biologiske DMARDs eller TNF-antagonister

Alvorlige infeksjoner ble observert i kliniske studier med samtidig bruk av anakinra og en annen TNF-antagonist, etanercept, uten å gi tillegg av klinisk effekt sammenlignet med etanercept alene. På grunn av egenskapene til de bivirkningene som er sett med kombinasjonsbehandling med etanercept og anakinra, kan kombinasjonen med anakinra og andre TNF-antagonister også resultere i lignende toksisitet. Kombinasjonen av adalimumab og anakinra anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av adalimumab med andre biologiske DMARDs (f.eks. anakinra og abatacept) eller andre TNF-antagonister anbefales ikke basert på mulig økt risiko for infeksjoner inkludert alvorlige infeksjoner og andre potensielle farmakologiske interaksjoner (se pkt. 4.5).

### Kirurgi

Det er begrenset erfaring med hensyn til sikkerhet ved kirurgiske inngrep hos pasienter behandlet med adalimumab. Den lange halveringstiden for adalimumab bør tas med i vurderingen når det planlegges kirurgiske inngrep. En pasient som må opereres under behandling med Amsparity skal følges nøye opp med tanke på infeksjoner, og nødvendige tiltak må iverksettes. Det er begrenset erfaring med hensyn til sikkerhet hos pasienter som får artroplastikk mens de behandles med adalimumab.

### Tynntarmobstruksjon

Manglende respons på behandling av Crohns sykdom kan indikere forekomst av fibrotisk striktur som kan kreve kirurgisk behandling. Tilgjengelige data antyder at adalimumab ikke forverrer eller forårsaker strikturer.

### Eldre

Forekomsten av alvorlige infeksjoner hos pasienter over 65 år (3,7 %) som ble behandlet med adalimumab var høyere enn hos pasienter under 65 år (1,5 %). Noen av disse hadde dødelig utgang. Man skal være særlig oppmerksom på risiko for infeksjoner når eldre pasienter behandles.

### Pediatrik populasjon

Se vaksinasjoner over.

### Hjelpestoffer med kjent effekt

*Polysorbat*

Dette legemidlet inneholder polysorbat 80. Amsparity 40 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 0,16 mg polysorbat 80 i hver 0,8 ml endose hetteglass, som tilsvarer 0,2 mg/ml polysorbat 80. Polysorbat 80 kan forårsake overfølsomhetsreaksjoner.

#### *Natrium*

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 0,8 ml dose, og er så godt som «natriumfritt».

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Adalimumab har vært undersøkt hos pasienter med revmatoid artritt, polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og psoriasisartritt som får adalimumab som monoterapi og hos de som samtidig får metotreksat. Antistoffdannelsen var lavere når adalimumab ble gitt sammen med metotreksat sammenlignet med bruk som monoterapi. Administrasjon av adalimumab uten metotreksat ga økt dannelselse av antistoffer, økt clearance og redusert effekt av adalimumab (se pkt. 5.1).

Kombinasjonen av Amsparity og anakinra er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 «Samtidig bruk av biologiske DMARDs eller TNF-antagonister»).

Kombinasjonen av Amsparity og abatacept er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 «Samtidig bruk av biologiske DMARDs eller TNF-antagonister»).

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder bør vurdere å benytte sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette å bruke det i minst fem måneder etter siste Amsparity-behandling.

#### Graviditet

Et stort antall (omtrent 2100) av prospektivt innsamlede graviditeter eksponert for adalimumab som resulterte i levende fødsel med kjent utfall, inkludert mer enn 1500 eksponert i første trimester, indikerer ikke en økning i forekomsten av misdannelser hos nyfødte.

I en prospektiv kohort registerstudie, ble det inkludert 257 kvinner med revmatoid artritt (RA) eller Crohns sykdom (CD) behandlet med adalimumab i minimum første trimester og 120 kvinner med RA eller CD som ikke var behandlet med adalimumab. Det primære endepunktet var prevalensen av alvorlig fødselsdefekt. Forekomsten av graviditeter med minst en levende nyfødt med alvorlig fødselsdefekt var 6/69 (8,7 %) hos kvinner med RA behandlet med adalimumab og 5/74 (6,8 %) hos ubehandlede kvinner med RA (ikke-justert OR 1,31, 95 % KI 0,38–4,52) og 16/152 (10,5 %) hos kvinner med CD behandlet med adalimumab og 3/32 (9,4 %) hos ubehandlede kvinner med CD (ikke-justert OR 1,14, 95 % KI 0,31–4,16). Den justerte OR (tatt hensyn til forskjeller ved baseline) var 1,10 (95 % KI 0,45–2,73) ved kombinasjon av RA og CD. Det var ingen distinkte forskjeller mellom adalimumab-behandlede og ubehandlede kvinner for de sekundære endepunktene spontanabort, mindre fødselsdefekter, prematur fødsel, størrelse ved fødsel, og alvorlige eller opportunistiske infeksjoner, og ingen dødfødsler eller maligniteter ble rapportert. Tolkningen av data kan være påvirket av metodebegrensninger i studien, inkludert begrenset utvalgsstørrelse og ikke-randomisert design.

I en toksisitetstudie av fosterutvikling hos aper var det ingen indikasjon på maternell toksisitet, embryotoksitet eller teratogenisitet. Prekliniske data vedrørende postnatal toksisitet på grunn av adalimumab er ikke tilgjengelige (se pkt. 5.3).

På grunn av hemming av TNF $\alpha$  kan adalimumab som gis i løpet av graviditeten påvirke den normale immunresponsen hos nyfødte. Adalimumab skal kun brukes under graviditet dersom det er helt nødvendig.

Adalimumab kan passere placenta og over i serumet hos spedbarn født av kvinner behandlet med adalimumab under graviditet. Som konsekvens kan slike spedbarn ha høyere risiko for infeksjon. Administrasjon av levende vaksiner (f.eks. BCG-vaksine) på spedbarn eksponert for adalimumab intrauterint anbefales ikke før 5 måneder etter morens siste injeksjon med adalimumab under graviditeten.

#### Amming

Begrenset informasjon fra publisert litteratur indikerer at adalimumab skilles ut i morsmelk ved svært lave konsentrasjoner med tilstedeværelse av adalimumab i morsmelk ved konsentrasjoner på 0,1 % til 1 % av serumnivåene hos mor. Immunoglobulin G proteiner gitt oralt gjennomgår proteolyse i tarmen og har dårlig biotilgjengelighet. Det forventes ingen effekter på den nyfødte/spedbarn som ammes. Amsparity kan derfor benyttes ved amming.

#### Fertilitet

Prekliniske data vedrørende påvirkning på fertilitet av adalimumab er ikke tilgjengelig.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Adalimumab kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vertigo og svekket syn kan oppstå etter administrering av Amsparity (se pkt. 4.8.).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Adalimumab er undersøkt hos 9506 pasienter i pivotale kontrollerte og åpne studier i opptil 60 måneder eller mer. Disse studiene inkluderte pasienter med nydiagnostisert og langvarig revmatoid artritt, juvenil idiopatisk artritt (polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt) og pasienter med aksial spondylartritt (Bekhterevs sykdom / ankyloserende spondylitt og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt), psoriasisartritt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, psoriasis, hidrosadenitt og uveitt. De pivotale kontrollerte studiene som inkluderer 6089 pasienter som ble behandlet med adalimumab og 3801 pasienter som fikk placebo eller aktiv kontroll i løpet av kontrollperioden.

Andelen pasienter som fikk seponert behandlingen på grunn av bivirkninger under den dobbeltblinde, kontrollerte delen av pivotale studier, var 5,9 % for pasienter som fikk adalimumab og 5,4 % for pasienter i kontrollgrupper.

De mest vanlig rapporterte bivirkninger er infeksjoner (som nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon og sinusitt), reaksjoner på injeksjonssted (erytem, kløe, blødning, smerter eller hevelse), hodepine og smerter i skjelett og muskulatur.

Alvorlige bivirkninger er rapportert for adalimumab. TNF-antagonister som adalimumab påvirker immunsystemet og bruk av dem kan påvirke kroppens forsvar mot infeksjon og kreft. Fatale og livstruende infeksjoner (inklusive sepsis, opportunistiske infeksjoner og TB), HBV-reakivering og forskjellige maligniteter (inklusive leukemi, lymfom og HSTCL) er også rapportert ved bruk av adalimumab.

Alvorlige hematologiske, nevrologiske og autoimmune reaksjoner er også rapportert. Disse inkluderer sjeldne tilfeller av pancytopeni, aplastisk anemi, sentrale og perifere demyeliniseringsforstyrrelser og tilfeller av lupus, lupusrelaterte tilstander og Stevens-Johnson syndrom.

## Pediatrisk populasjon

Generelt hadde bivirkninger hos barn samme frekvens og type som hos voksne pasienter.

### Bivirkningstabell

Følgende liste av bivirkninger er basert på erfaring fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring og er vist i henhold til organklasser og forekomst i tabell 7 nedenfor: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Den høyeste frekvens som er sett blant de forskjellige indikasjonene er inkludert. Dersom det finnes ytterligere informasjon et annet sted i pkt. 4.3, 4.4. og 4.8 vil denne bli merket med stjerne (\*) i organklasser og systemkolonnen.

**Tabell 7. Bivirkninger**

| Organklasser                                                                   | Frekvens       | Bivirkninger                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer*                                           | Svært vanlige  | Luftveisinfeksjon (inkludert nedre og øvre luftveisinfeksjon, pneumoni, sinusitt, faryngitt, nasofaryngitt og herpesvirus pneumoni)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                | Vanlige        | Systemiske infeksjoner (inkludert sepsis, candidiasis og influensa), intestinale infeksjoner (inkludert viral gastroenteritt), hud- og bløtvevinfeksjoner (inkludert paronyki, cellulitt, impetigo, nekrotiserende fasciitt og herpes zoster), øreinfeksjoner, orale infeksjoner (inkludert herpes simplex, oral herpes, tanninfeksjoner), infeksjoner i reproduksjonsorgan (inkludert vulvovaginal soppinfeksjon), urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt), soppinfeksjoner, leddinfeksjoner |
|                                                                                | Mindre vanlige | Nevrologiske infeksjoner (inkludert viral meningitt) opportunistiske infeksjoner og tuberkulose (inkludert koksidioidomykose, histoplamoze og mycobacterium avium-kompleks-infeksjon) bakterieinfeksjoner, øyeinfeksjoner, divertikulitt <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                              |
| Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)* | Vanlige        | Hudkreft unntatt melanom (inkludert basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom), godartet svulst                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                                | Mindre vanlige | Lymfom**, solid organneoplasme (inkludert brystkreft, svulst i lunge, svulst i skjoldbruskkjertel), melanom**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                | Sjeldne        | Leukemi <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| Organklassesystem                            | Frekvens       | Bivirkninger                                                                                                                           |
|----------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                              | Ikke kjent     | Hepatosplenisk T-cellelymfom <sup>1</sup> ,<br>merkelcellekarsinom (nevroendokrint karsinom i hud) <sup>1</sup> ,<br>Kaposi sarkom     |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer*      | Svært vanlige  | Leukopeni (inkludert nøyтроpeni og agranulocytose),<br>anemi                                                                           |
|                                              | Vanlige        | Leukocytose,<br>trombocytopeni                                                                                                         |
|                                              | Mindre vanlige | Idiopatisk trombocytopenisk purpura                                                                                                    |
|                                              | Sjeldne        | Pancytopeni                                                                                                                            |
| Forstyrrelser i immunsystemet*               | Vanlige        | Hypersensitivitet,<br>allergier (inkludert sesongbetenget allergi)                                                                     |
|                                              | Mindre vanlige | Sarkoidose <sup>1</sup> ,<br>vaskulitt                                                                                                 |
|                                              | Sjeldne        | Anafylaksi <sup>1</sup>                                                                                                                |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Svært vanlige  | Lipidøkning                                                                                                                            |
|                                              | Vanlige        | Hypokalemi,<br>forhøyet urinsyre,<br>unormale natriumverdier i blod,<br>hypokalsemi,<br>hyperglykemi,<br>hypofosfatemi,<br>dehydrering |
| Psykiatriske lidelser                        | Vanlige        | Humørforandringer (inkludert depresjon),<br>angst,<br>søvnløshet                                                                       |
| Nevrologiske sykdommer*                      | Svært vanlige  | Hodepine                                                                                                                               |
|                                              | Vanlige        | Parestesier (inkludert hypoestesi),<br>migrene,<br>kompresjon av nerverot                                                              |
|                                              | Mindre vanlige | Cerebrovaskulær sykdom <sup>1</sup> ,<br>tremor,<br>nevropati                                                                          |
|                                              | Sjeldne        | Multipel sklerose<br>demyeliniseringsforstyrrelser (f.eks. optisk nevritt,<br>Guillain-Barré syndrom) <sup>1</sup>                     |

| <b>Organklasser</b>                                     | <b>Frekvens</b> | <b>Bivirkninger</b>                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Øyesykdommer                                            | Vanlige         | Synsforstyrrelser, konjunktivitt, blefaritt, hevelse i øye                                                                 |
|                                                         | Mindre vanlige  | Diplopi                                                                                                                    |
| Sykdommer i øre og labyrint                             | Vanlige         | Svimmelhet                                                                                                                 |
|                                                         | Mindre vanlige  | Døvhets, øresus                                                                                                            |
| Hjertesykdommer*                                        | Vanlige         | Takykardi                                                                                                                  |
|                                                         | Mindre vanlige  | Hjerteinfarkt <sup>1</sup> , arytmi, kongestiv hjertesvikt                                                                 |
|                                                         | Sjeldne         | Hjertestans                                                                                                                |
| Karsykdommer                                            | Vanlige         | Hypertensjon, flushing, hematom                                                                                            |
|                                                         | Mindre vanlige  | Aortaaneurisme, vaskulær arteriell okklusjon, tromboflebitt                                                                |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum* | Vanlige         | Astma, dyspné, hoste                                                                                                       |
|                                                         | Mindre vanlige  | Lungeemboli <sup>1</sup> , interstitiell lungesykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom, pneumonitt, hydrothorax <sup>1</sup> |
|                                                         | Sjeldne         | Lungefibrose <sup>1</sup>                                                                                                  |
| Gastrointestinale sykdommer                             | Svært vanlige   | Abdominale smerter, kvalme og oppkast                                                                                      |
|                                                         | Vanlige         | Gastrointestinal blødning, dyspepsi, refluksøsofagitt (GERD), Sjøgrens syndrom                                             |
|                                                         | Mindre vanlige  | Pankreatitt, dysfagi, ansiktsødem                                                                                          |
|                                                         | Sjeldne         | Intestinal perforasjon <sup>1</sup>                                                                                        |

| <b>Organklassesystem</b>                   | <b>Frekvens</b> | <b>Bivirkninger</b>                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sykdommer i lever og galleveier*           | Svært vanlige   | Stigning i leverenzymer                                                                                                                                                                                                                   |
|                                            | Mindre vanlige  | Kolecystitt og kolelittiasis, hepatisk steatose, forhøyet bilirubin i blod                                                                                                                                                                |
|                                            | Sjeldne         | Hepatitt, reaktivering av hepatitt B <sup>1</sup> , autoimmun hepatitt <sup>1</sup>                                                                                                                                                       |
|                                            | Ikke kjent      | Leversvikt <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                   |
| Hud- og underhudssykdommer                 | Svært vanlige   | Utslett (inkludert eksfoliativt utslett)                                                                                                                                                                                                  |
|                                            | Vanlige         | Forverring eller nytt tilfelle av psoriasis (inkludert palmoplantar pustuløs psoriasis) <sup>1</sup> , urtikaria, blåmerker (inkludert purpura), dermatitt (inkludert eksem), onychoclasia, hyperhidrose, alopeci <sup>1</sup> , pruritus |
|                                            | Mindre vanlige  | Nattesvette, arrdannelse                                                                                                                                                                                                                  |
|                                            | Sjeldne         | Erythema multiforme <sup>1</sup> , Stevens-Johnson syndrom <sup>1</sup> , angioødem <sup>1</sup> , kutan vaskulitt <sup>1</sup> , lichenoid hudreaksjon <sup>1</sup>                                                                      |
|                                            | Ikke kjent      | Forverring av symptomer på dermatomyositt <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                    |
| Sykdommer i muskler og bindevev            | Svært vanlige   | Smerter i skjelett og muskulatur                                                                                                                                                                                                          |
|                                            | Vanlige         | Muskelspasmer (inkludert forhøyet kreatinfosfokinase i blod)                                                                                                                                                                              |
|                                            | Mindre vanlige  | Rabdomyolyse, systemisk lupus erythematosus                                                                                                                                                                                               |
|                                            | Sjeldne         | Lupuslignende syndrom <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                        |
| Sykdommer i nyre og urinveier              | Vanlige         | Nedsatt nyrefunksjon, hematuri                                                                                                                                                                                                            |
|                                            | Mindre vanlige  | Nokturi                                                                                                                                                                                                                                   |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer | Mindre vanlige  | Erektile dysfunksjoner                                                                                                                                                                                                                    |

| Organklassesystem                                                 | Frekvens       | Bivirkninger                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*        | Svært vanlige  | Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert erytem på injeksjonsstedet)                                                                                                                                               |
|                                                                   | Vanlige        | Brystmerter, ødem, pyreksi <sup>1</sup>                                                                                                                                                                             |
|                                                                   | Mindre vanlige | Inflammasjon                                                                                                                                                                                                        |
| Undersøkelser*                                                    | Vanlige        | Koagulasjons- og blødningsforstyrrelser (inkludert forlenget aktivert partiell tromboplastintid), positiv test på autoantistoff (inkludert dobbeltkjedet DNA antistoff),<br><br>forhøyet laktatdehydrogenase i blod |
|                                                                   | Ikke kjent     | Økt vekt <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                               |
| Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer | Vanlige        | Nedsatt tilhelning                                                                                                                                                                                                  |

\* ytterligere informasjon finnes i pkt. 4.3, 4.4. og 4.8

\*\* inkludert åpne forlengelsesstudier

<sup>1</sup> inkluderer data fra spontanrapportering

<sup>2</sup> I løpet av en behandlingsperiode på 4-6 uker lå den gjennomsnittlige vektendringen fra utgangspunktet på mellom 0,3 kg og 1,0 kg for adalimumab sammenlignet med mellom -0,4 kg og 0,4 kg for placebo ved indikasjoner til voksne. En vektøkning på 5-6 kg er også observert i langtids utvidelsesstudier med gjennomsnittlig eksponeringstid på omtrent 1-2 år uten kontrollgruppe, spesielt hos pasienter med Crohns sykdom og ulcerøs kolitt. Mekanismen bak denne effekten er uklar, men kan ha sammenheng med adalimumabs antiinflammatoriske virkning.

### Hidrosadenitt

Sikkerhetsprofilen for pasienter med HS behandlet med adalimumab ukentlig er i overensstemmelse med den kjente sikkerhetsprofilen til adalimumab.

### Uveitt

Sikkerhetsprofilen for pasienter med uveitt behandlet med adalimumab annenhver uke er i overensstemmelse med den kjente sikkerhetsprofilen til adalimumab.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Reaksjoner på injeksjonsstedet*

I de pivotale kontrollerte studiene hos voksne og barn fikk 12,9 % av pasientene som ble behandlet med adalimumab reaksjoner på injeksjonsstedet (erytem og/eller kløe, blødning, smerter eller hevelse), sammenlignet med 7,2 % av pasientene som fikk placebo eller aktiv kontroll. Det var oftest ikke nødvendig å seponere legemidlet på grunn av reaksjonen på injeksjonsstedet.

#### *Infeksjoner*

I de pivotale kontrollerte studiene hos voksne og barn var infeksjonsfrekvensen 1,51 per pasientår blant pasienter behandlet med adalimumab og 1,46 per pasientår for pasienter som fikk placebo eller aktiv kontroll. Infeksjonene var primært nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjoner og sinusitt. De fleste pasientene fortsatte behandling med adalimumab etter at infeksjonen var over.

Forekomsten av alvorlige infeksjoner var 0,04 per pasientår blant adalimumab-behandlede pasienter og 0,03 per pasientår blant pasienter som fikk placebo eller aktiv kontroll.

I kontrollerte og åpne studier hos voksne og pediatriske studier med adalimumab er det rapportert alvorlige infeksjoner (inkludert fatale reaksjoner, hvilket forekom sjeldent); tuberkulose (inkludert miliær og ekstrapulmonær lokalisasjon) og invasive opportunistiske infeksjoner (f eks disseminert eller ekstrapulmonal histoplasmose, blastomykose, koksidioidomykose, pneumocystose, candidiasis, aspergillose og listeriose). De fleste tilfellene av tuberkulose oppsto i løpet av de første åtte månedene etter behandlingsstart og kan reflektere gjenoppblussing av latent sykdom.

#### *Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer*

Ingen maligniteter ble sett hos 249 pediatriske pasienter med en eksponering på 655,6 pasientår under kliniske studier med adalimumab hos pasienter med juvenil idiopatisk artritt (polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt). I tillegg ble ingen maligniteter sett hos 192 pediatriske pasienter med en eksponering på 498,1 pasientår under kliniske studier med adalimumab hos pediatriske pasienter med Crohns sykdom. Ingen maligniteter ble sett hos 77 pediatriske pasienter med en eksponering på 80,0 pasientår under en klinisk studie med adalimumab hos pediatriske pasienter med kronisk plakksoriasis. Det ble ikke observert maligniteter hos 93 pediatriske pasienter med en eksponering på 65,3 pasientår under en adalimumabstudie hos pediatriske pasienter med ulcerøs kolitt. Det ble ikke observert maligniteter hos 60 pediatriske pasienter med en eksponering på 58,4 pasientår under en klinisk studie med adalimumab hos pediatriske pasienter med uveitt.

Under de kontrollerte delene av pivotale kliniske studier med adalimumab hos voksne, som varte i minimum 12 uker hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, psoriasisartritt, psoriasis, hidrosadenitt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt og uveitt, var forekomsten (95 % konfidensintervall) av de observerte maligniteter, andre enn lymfomer og ikke-melanom hudkreft, 6,8 (4,4, 10,5) per 1000 pasientår blant 5291 pasienter som ble behandlet med adalimumab *versus* 6,3 (3,4, 11,8) per 1000 pasientår blant 3444 pasienter i kontrollgruppen (median varighet for behandlingen var 4,0 måneder for adalimumab og 3,8 måneder for pasienter i kontrollgruppen). Forekomsten (95 % konfidensintervall) for ikke-melanom hudkreft var 8,8 (6,0, 13,0) per 1000 pasientår blant pasienter som ble behandlet med adalimumab og 3,2 (1,3, 7,6) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen. Av disse hudkrefttypene forekom (95 % konfidensintervall) plateepitelkarsinom med frekvensen 2,7 (1,4, 5,4) per 1000 pasientår blant pasienter som ble behandlet med adalimumab og 0,6 (0,1, 4,5) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen. Forekomsten (95 % konfidensintervall) for lymfomer var 0,7 (0,2, 2,7) per 1000 pasientår blant pasienter som ble behandlet med adalimumab og 0,6 (0,1, 4,5) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen.

Når man kombinerer de kontrollerte delene til disse studiene og pågående og avsluttede åpne studier, med en gjennomsnittsvarighet på ca. 3,3 år, inkludert 6427 pasienter og mer enn 26 439 pasientår, er den observerte forekomsten av maligniteter, foruten lymfomer og ikke-melanom hudkreft, ca. 8,5 per 1000 pasientår. Den observerte forekomsten for ikke-melanom hudkreft er på ca. 9,6 per 1000 pasientår, og den observerte forekomsten for lymfomer er ca. 1,3 per 1000 pasientår.

I perioden etter markedsføring fra januar 2003 til desember 2010, hovedsakelig hos pasienter med revmatoid artritt, er den spontant observerte forekomsten for maligniteter ca. 2,7 per 1000 pasientår. De spontant observerte forekomstene for ikke-melanom hudkreft og lymfomer er henholdsvis ca. 0,2 og 0,3 per 1000 pasientår (se pkt. 4.4).

Sjeldne tilfeller av hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter behandlet med adalimumab er rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

#### *Autoantistoffer*

Serumprøver fra pasienter ble analysert for autoantistoffer på flere tidspunkter i studiene I – V ved revmatoid artritt. Blant pasienter med negative verdier ved baseline for antinukleære antistoff i disse

studiene ble 11,9 % av pasientene som ble behandlet med adalimumab og 8,1 % av pasientene i kontrollgruppene angitt å ha positive verdier ved uke 24. To pasienter av de 3441 som ble behandlet med adalimumab i alle studiene av revmatoid artritt og psoriasisartritt utviklet kliniske tegn på nyutviklet lupuslignende syndrom. Pasientene ble bedre etter at behandlingen ble avbrutt. Ingen pasienter utviklet lupusnefritt eller symptomer i sentralnervesystemet.

#### *Bivirkninger i lever og galleveier*

I kontrollerte fase 3-studier med adalimumab hos pasienter med revmatoid artritt og psoriasisartritt med en varighet på kontrollperioden varierende fra 4 til 104 uker, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 3,7 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,6 % av pasientene i kontrollgruppen.

I kontrollerte fase 3-studier med adalimumab hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 4 til 17 år og entesittrelatert artritt i alderen 6 til 17 år, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 6,1 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,3 % av pasientene i kontrollgruppen. De fleste stigninger i ALAT oppstod ved samtidig bruk av metotreksat. Det var ingen stigninger i ALAT  $\geq 3 \times \text{ULN}$  i fase 3-studien med adalimumab hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 2 til  $< 4$  år.

I kontrollerte fase 3-studier med adalimumab hos pasienter med Crohns sykdom og ulcerøs kolitt med en varighet på kontrollperioden varierende fra 4 til 52 uker, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 0,9 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 0,9 % av pasientene i kontrollgruppen.

I fase 3-studien med adalimumab hos pasienter med pediatrik Crohns sykdom som evaluerte effekt og sikkerhet av to kroppsvektjusterte vedlikeholdsdoseregimer etter kroppsvektjustert induksjonsbehandling opptil 52 ukers behandling, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 2,6 % (5/192) av pasientene hvor 4 av de fikk samtidig immundempende behandling ved baseline.

I kontrollerte fase 3-studier med adalimumab hos pasienter med plakkpsoriasis med en kontrollperiode varierende fra 12 til 24 uker, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 1,8 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,8 % av pasientene i kontrollgruppen.

Ingen stigninger i ALAT  $\geq 3 \times \text{ULN}$  ble sett i fase 3-studier med adalimumab hos pediatriske pasienter med plakkpsoriasis.

I kontrollerte studier med adalimumab (startdoser på 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2, etterfulgt av 40 mg hver uke fra uke 4) hos pasienter med hidrosadenitt med en kontrollperiode varierende fra 12 til 16 uker, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 0,3 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 0,6 % av pasientene i kontrollgruppen.

I kontrollerte studier med adalimumab (startdoser på 80 mg ved uke 0 etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra og med uke 1) hos voksne pasienter med uveitt opptil 80 uker, med en median eksponering på 166,5 dager hos pasientene behandlet med adalimumab og 105,0 dager hos pasientene i kontrollgruppen, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 2,4 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 2,4 % av pasientene i kontrollgruppen.

I den kontrollerte fase 3-studien med adalimumab hos pasienter med pediatrik ulcerøs kolitt (N = 93) som vurderte effekt og sikkerhet av en vedlikeholdsdose på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke (N = 31) og en vedlikeholdsdose på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke (N = 32), etter kroppsvektjustert induksjonsdose på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1, og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2 (N = 63), eller en induksjonsdose på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0, placebo i uke 1, og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2 (N = 30), oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 1,1 % (1/93) av pasientene.

På tvers av alle indikasjoner i kliniske studier var pasienter med stigning i ALAT asymptotiske, og i de fleste tilfeller var stigningene forbigående ved fortsatt behandling. Imidlertid har det også etter

markedsføring vært rapportert leversvikt samt mindre alvorlige leversykdommer som kan oppstå før leversvikt, for eksempel hepatitt inkludert autoimmun hepatitt hos pasienter som får adalimumab.

#### Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

I studier med Crohns sykdom hos voksne var forekomsten av maligne og alvorlige infeksjonsrelaterte bivirkninger høyere ved kombinasjon av adalimumab og azatioprin/6-merkaptopurin sammenlignet med adalimumab alene.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

### **4.9 Overdosering**

Det ble ikke observert dosebegrensende toksisitet under kliniske utprøvinger. Høyeste doseringsnivå som har vært undersøkt er multiple intravenøse doser på 10 mg/kg som er ca. 15 ganger større enn anbefalt dose.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiva, tumornekrosefaktor alfa (TNF- $\alpha$ )-hemmere.  
ATC-kode: L04A B04

Amsparity er et biotilsvarende («biosimilar») legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

#### Virkningsmekanisme

Adalimumab binder seg spesifikt til TNF og nøytraliserer TNFs biologiske funksjon ved å blokkere interaksjonen med TNF-reseptorene p55 og p75 på celleoverflaten.

Adalimumab modulerer også biologiske responser som induseres eller reguleres av TNF, deriblant endringer i mengden av adhesjonsmolekyler som er ansvarlige for leukocyttmigrasjonen (ELAM-1, VCAM-1 og ICAM-1 med en IC<sub>50</sub> på 0,1–0,2 nM).

#### Farmakodynamiske effekter

Etter behandling med adalimumab ble det hos pasienter med revmatoid artritt observert hurtig reduksjon i nivåene på akuttfasereaktantene (C-reaktivt protein (CRP) og senkningsreaksjonen (SR)) og serumcytokinene (IL-6) sammenlignet med verdier ved oppstart. Serumnivåene til matriks metalloproteinaser (MMP-1 og MMP-3) som forårsaker vevsremodelleringen ansvarlig for bruskødeleggelse avtok også etter administrasjon av adalimumab. Pasienter behandlet med adalimumab opplevde vanligvis en bedring av disse hematologiske tegnene på kronisk inflammasjon.

En rask reduksjon i CRP-nivå ble også observert hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt og hidrosadenitt etter behandling med adalimumab. Hos pasienter med Crohns sykdom ble en reduksjon i antall celler som uttrykker inflammasjonsmarkører i tykktarmen, inkludert en signifikant reduksjon i TNF $\alpha$ , observert. Endoskopiske studier i intestinal mukosa har vist slimhinnetilheling hos pasienter som ble behandlet med adalimumab.

## Klinisk effekt og sikkerhet

### *Voksne med revmatoid artritt*

Adalimumab ble evaluert hos mer enn 3000 pasienter i alle kliniske studier på revmatoid artritt. Effekt og sikkerhet av adalimumab ble vurdert i fem randomiserte, dobbeltblindede og velkontrollerte studier. Enkelte pasienter fikk behandling som varte i inntil 120 måneder.

RA-studie I evaluerte 271 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var  $\geq 18$  år, hvor behandlingen hadde mislyktes med minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel, hvor metotreksatdoser på 12,5 til 25 mg (10 mg ved metotreksatintoleranse) i uken ikke hadde hatt tilstrekkelig effekt, og hvor metotreksatdosen ble holdt konstant på 10 til 25 mg i uken. Doser på 20, 40 eller 80 mg adalimumab eller placebo ble gitt annenhver uke i 24 uker.

RA-studie II evaluerte 544 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var  $\geq 18$  år, hvor behandlingen hadde mislyktes med minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel. Doser på 20 og 40 mg adalimumab ble gitt subkutant annenhver uke med placebo i de mellomliggende ukene, eller hver uke i 26 uker; placebo ble gitt hver uke av samme varighet. Ingen andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler var tillatt.

RA-studie III evaluerte 619 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var  $\geq 18$  år og som hadde en ineffektiv respons på metotreksat ved doser mellom 12,5 til 25 mg eller var intolerante overfor 10 mg metotreksat hver uke. I denne studien var det tre grupper. Den første fikk placebo-injeksjoner hver uke i 52 uker. Den andre fikk 20 mg adalimumab hver uke i 52 uker. Den tredje gruppen fikk 40 mg adalimumab annenhver uke med placebo-injeksjoner i de mellomliggende ukene. Etter avslutning av de første 52 uker ble 457 pasienter inkludert i en åpen oppfølgingsstudie hvor det ble gitt 40 mg adalimumab/MTX annenhver uke i inntil 10 år.

RA-studie IV utredet først og fremst sikkerhet hos 636 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt og som var  $\geq 18$  år. Pasientene hadde enten aldri brukt sykdomsmodifiserende, antirevmatiske midler eller de fortsatte med den revmatologiske behandling som allerede var innledet, forutsatt at behandlingen hadde vært stabil i minst 28 dager. Disse legemidlene inkluderer metotreksat, leflunomid, hydroksyklorokin, sulfasalazin og/eller gullsalter. Pasientene ble randomisert til behandling med enten 40 mg adalimumab eller placebo annenhver uke i 24 uker.

RA-studie V evaluerte 799 voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv tidlig revmatoid artritt, som ikke hadde fått metotreksat tidligere (gjennomsnittlig sykdomsvarighet mindre enn 9 måneder). Denne studien evaluerte effekten av kombinasjonsbehandling adalimumab 40 mg annenhver uke/metotreksat, adalimumab 40 mg annenhver uke i monoterapi og metotreksat monoterapi, på reduksjon av tegn og symptomer og grad av progresjon i leddskade ved revmatoid artritt i 104 uker. Etter avslutning av de første 104 ukene, ble 497 pasienter inkludert i en åpen forlengelsesfase hvor adalimumab 40 mg ble gitt annenhver uke i opptil 10 år.

Det primære endepunkt i RA-studiene I, II og III og det sekundære endepunkt i RA-studie IV var prosentandelen av pasientene som oppnådde en ACR (American College of Rheumatology) 20-respons ved uke 24 eller 26. Primært endepunkt i RA-studie V var andel pasienter som oppnådde ACR 50-respons ved uke 52. RA-studiene III og V hadde i tillegg et primært endepunkt ved uke 52 som gjaldt forsinkelse av sykdomsprogresjon (vurdert på grunnlag av røntgenundersøkelse). RA-studie III hadde også forandringer i livskvalitet som et primært endepunkt.

### ACR-respons

Prosentandelen av pasienter behandlet med adalimumab som oppnådde respons på ACR 20, 50 eller 70 i RA-studiene I, II og III var samsvarende. Resultatene for doseringen på 40 mg annenhver uke er oppsummert i tabell 8.

**Tabell 8. ACR-respons i placebokontrollerte studier (prosentandel av pasientene)**

| Respons    | RA-studie I <sup>a**</sup>           |                                                       | RA-studie II <sup>a**</sup> |                                  | RA-studie III <sup>a**</sup>          |                                                        |
|------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|            | Placebo/<br>MTX <sup>c</sup><br>n=60 | Adalimumab <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>n=63 | Placebo<br>n=110            | Adalimumab <sup>b</sup><br>n=113 | Placebo/<br>MTX <sup>c</sup><br>n=200 | Adalimumab <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>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 %                                                 |

<sup>a</sup> RA-studie I ved 24 uker, RA-studie II ved 26 uker og RA-studie III ved 24 og 52 uker

<sup>b</sup> 40 mg adalimumab administrert annenhver uke

<sup>c</sup> MTX = metotreksat

<sup>\*\*</sup>  $p < 0,01$ , adalimumab *versus* placebo

I RA-studiene I-IV var det bedring etter 24 og 26 uker sammenlignet med placebo av alle individuelle komponenter for ACR-responskriteriene (antall ømme og hovne ledd, legens og pasientens vurdering av sykdomsaktivitet og smerte, uførhetsindeks (HAQ) og CRP-verdier (mg/dl)). I RA-studie III vedvarte disse forbedringene frem til uke 52.

I den åpne forlengelsen av RA-studie III, vedlikeholdt de fleste pasientene som var ACR-respondere sin respons ved oppfølging i opptil 10 år. Av 207 pasienter som ble randomisert til 40 mg adalimumab annenhver uke fortsatte 114 pasienter behandling med 40 mg adalimumab annenhver uke i 5 år. Av disse hadde 86 pasienter (75,4 %) ACR 20-respons, 72 pasienter (63,2 %) hadde ACR 50-respons og 41 pasienter (36,0 %) hadde ACR 70-respons. Av 207 pasienter fortsatte 81 pasienter med 40 mg adalimumab annenhver uke i 10 år. Av disse hadde 64 pasienter (79,0 %) ACR 20-respons, 56 pasienter (69,1 %) hadde ACR 50-respons og 43 pasienter (53,1 %) hadde ACR 70-respons.

I RA-studie IV var ACR 20-respons hos pasienter som fikk adalimumab samt standardomsorg statistisk signifikant bedre enn hos pasienter som fikk placebo samt standardomsorg ( $p < 0,001$ ).

I RA-studiene I-IV oppnådde adalimumab-behandlede pasienter statistisk signifikant ACR 20- og 50-respons sammenlignet med placebo så tidlig som en til to uker etter at behandlingen var initiert.

I RA-studie V med pasienter med tidlig revmatoid artritt og som ikke tidligere var behandlet med metotreksat, førte kombinasjonsbehandlingen med adalimumab og metotreksat til raskere og signifikant større ACR-responser enn metotreksat monoterapi og adalimumab-monoterapi ved uke 52, og responsene vedvarte ved uke 104 (se tabell 9).

**Tabell 9. ACR-responser i RA-studie V (prosent av pasientene)**

| Respons | MTX<br>n=257 | Adalimumab<br>n=274 | Adalimumab/MTX<br>n=268 | p-verdi <sup>a</sup> | p-verdi <sup>b</sup> | p-verdi <sup>c</sup> |
|---------|--------------|---------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| ACR 20  |              |                     |                         |                      |                      |                      |
| Uke 52  | 62,6 %       | 54,4 %              | 72,8 %                  | 0,013                | < 0,001              | 0,043                |
| Uke 104 | 56,0 %       | 49,3 %              | 69,4 %                  | 0,002                | < 0,001              | 0,140                |

| Respons | MTX<br>n=257 | Adalimumab<br>n=274 | Adalimumab/MTX<br>n=268 | p-verdi <sup>a</sup> | p-verdi <sup>b</sup> | p-verdi <sup>c</sup> |
|---------|--------------|---------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| ACR 50  |              |                     |                         |                      |                      |                      |
| Uke 52  | 45,9 %       | 41,2 %              | 61,6 %                  | < 0,001              | < 0,001              | 0,317                |
| Uke 104 | 42,8 %       | 36,9 %              | 59,0 %                  | < 0,001              | < 0,001              | 0,162                |
| ACR 70  |              |                     |                         |                      |                      |                      |
| Uke 52  | 27,2 %       | 25,9 %              | 45,5 %                  | < 0,001              | < 0,001              | 0,656                |
| Uke 104 | 28,4 %       | 28,1 %              | 46,6 %                  | < 0,001              | < 0,001              | 0,864                |

<sup>a</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av metotreksat monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U-testen.

<sup>b</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U-testen.

<sup>c</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og metotreksat monoterapi med Mann-Whitney U-testen.

I den åpne forlengelsesfasen for RA-studie V, ble ACR-responsrater vedlikeholdt i opptil 10 år. Av 542 pasienter som ble randomisert til 40 mg adalimumab annenhver uke fortsatte 170 pasienter med 40 mg adalimumab annenhver uke i 10 år. Blant disse hadde 154 pasienter (90,6 %) ACR 20-responser, 127 pasienter (74,7 %) hadde ACR 50-responser og 102 pasienter (60,0 %) hadde ACR 70-responser.

Ved uke 52 oppnådde 42,9 % av pasientene som fikk kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat klinisk remisjon (DAS28 (CRP) < 2,6) sammenlignet med 20,6 % av pasientene som fikk metotreksat monoterapi og 23,4 % av pasientene som fikk adalimumab monoterapi. Kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat var klinisk og statistisk bedre enn metotreksat ( $p < 0,001$ ) og adalimumab monoterapi ( $p < 0,001$ ), for å oppnå en lettere sykdomstilstand, for pasienter som nylig var diagnostisert med moderat til alvorlig revmatoid artritt. Responsen for de to monoterapiarmene var lik ( $p = 0,447$ ). Av 342 pasienter opprinnelig randomisert til adalimumab monoterapi eller adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling, som ble inkludert i den åpne forlengelsesfasen, fullførte 171 pasienter 10 år med adalimumab-behandling. Blant disse ble 109 pasienter (63,7 %) rapportert til å være i remisjon etter 10 år.

### Radiografisk respons

I RA-studie III, der pasienter behandlet med adalimumab hadde hatt revmatoid artritt i gjennomsnittlig 11 år, ble den strukturelle leddskaden vurdert radiografisk og uttrykt som endringer i den modifiserte Total Sharp Score (TSS) og dens delkomponenter, erosjonsscoren og leddspaltescoren. Adalimumab/metotreksat pasienter viste signifikant mindre radiografisk progresjon enn pasienter som kun fikk metotreksat ved 6 og 12 måneder (se tabell 10).

I den åpne oppfølgingsstudien av RA-studie III opprettholdes reduksjonen i progresjonshastighet på strukturell skade hos en gruppe av pasienter i 8 og 10 år. 81 av 207 pasienter opprinnelig behandlet med 40 mg adalimumab annenhver uke ble radiografisk undersøkt etter 8 år. Blant disse viste 48 pasienter ingen progresjon på strukturell skade, definert ved forandring fra baseline i mTSS på 0,5 eller lavere. 79 av 207 pasienter opprinnelig behandlet med 40 mg adalimumab annenhver uke ble radiografisk undersøkt etter 10 år. Blant disse viste 40 pasienter ingen progresjon på strukturell skade, definert ved forandring fra baseline i mTSS på 0,5 eller lavere.

**Tabell 10. Radiografisk gjennomsnittlig endring over 12 måneder i RA-studie III**

|                         | Placebo<br>/MTX <sup>a</sup> | Adalimumab/<br>MTX 40 mg<br>annenhver<br>uke | Placebo/MTX –<br>adalimumab/MTX<br>(95 %<br>konfidensintervall <sup>b</sup> ) | p-verdi              |
|-------------------------|------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Total Sharp Score       | 2,7                          | 0,1                                          | 2,6 (1,4, 3,8)                                                                | < 0,001 <sup>c</sup> |
| Erosjonsscore           | 1,6                          | 0,0                                          | 1,6 (0,9, 2,2)                                                                | < 0,001              |
| JSN <sup>d</sup> -score | 1,0                          | 0,1                                          | 0,9 (0,3, 1,4)                                                                | 0,002                |

- <sup>a</sup> Metotreksat.  
<sup>b</sup> 95 % konfidensintervall for forskjellen i score mellom metotreksat og adalimumab.  
<sup>c</sup> Basert på rankanalyse.  
<sup>d</sup> Joint Space Narrowing.

I RA-studie V ble strukturell leddskade vurdert radiografisk og uttrykt som en endring i modifisert Total Sharp Score (se tabell 11).

**Tabell 11. Radiografisk gjennomsnittlig endring ved uke 52 i RA-studie V**

|                   | <b>MTX<br/>n=257<br/>(95 % KI)</b> | <b>Adalimumab<br/>n=274<br/>(95 % KI)</b> | <b>Adalimumab/<br/>MTX<br/>n=268<br/>(95 % KI)</b> | <b>p-verdi<sup>a</sup></b> | <b>p-verdi<sup>b</sup></b> | <b>p-verdi<sup>c</sup></b> |
|-------------------|------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 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                    |
| Erosjonssco       | 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                      |

- <sup>a</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av metotreksat monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U-testen.  
<sup>b</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U-testen.  
<sup>c</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og metotreksat monoterapi med Mann-Whitney U-testen.

Etter behandling i 52 uker og 104 uker var andelen pasienter uten progresjon (forandring i den modifiserte totale Sharp score  $\leq 0,5$  siden oppstart) signifikant høyere med kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat (henholdsvis 63,8 % og 61,2 %) sammenlignet med metotreksat 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 åpne forlengelsesfasen av RA-studie V var gjennomsnittlig endring fra baseline ved år 10 i den modifiserte total Sharp-score henholdsvis 10,8, 9,2 og 3,9 hos pasienter opprinnelig randomisert til metotreksat monoterapi, adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling. De tilsvarende andeler pasienter uten radiografisk progresjon var henholdsvis 31,3 %, 23,7 % og 36,7 %.

### Livskvalitet og fysisk funksjon

Helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble vurdert ved hjelp av uførhetsindeksen i spørreskjemaet for helseutredning (Health Assessment Questionnaire HAQ) i de fire opprinnelige, veldefinerte og kontrollerte studiene, som var et forhåndsspesifisert primærendepunkt ved uke 52 i RA-studie III. Alle doseringer/regimer for adalimumab i alle fire studier viste statistisk signifikant større forbedring i uførhetsindeksen til HAQ fra oppstart til 6. måned sammenlignet med placebo og i RA-studie III ble det samme observert ved uke 52. Resultater fra «Short Form Health Survey» (SF36) ved alle doseringer/regimer av adalimumab i alle de fire studiene støtter disse funnene, med statistisk signifikante poengverdier for «Physical Component Summary» (PCS), og dessuten statistisk signifikante poengverdier for smerte- og vitalitetsområdet ved 40 mg dosert annenhver uke. Statistisk signifikant reduksjon i tretthet (fatigue) målt med poengverdier for funksjonell vurdering av behandling av kronisk sykdom (Functional assessment of chronic illness therapy – FACIT) ble observert i alle tre studier hvor det ble vurdert (RA-studiene I, III, IV).

I RA-studie III, vedvarte forbedringene i fysisk funksjon gjennom 520 uker (120 måneder) med åpen behandling hos de fleste pasienter som oppnådde forbedring i fysisk funksjon og fortsatte behandlingen. Forbedring i livskvalitet ble målt opptil 156 uker (36 måneder) og forbedringen vedvarte gjennom denne perioden.

I RA-studie V viste forbedring i uførhetsindeksen til HAQ og den fysiske delen av SF 36, større forbedring ( $p < 0,001$ ) for kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat i forhold til metotreksat monoterapi og adalimumab monoterapi ved uke 52, noe som ble opprettholdt gjennom uke 104. Blant de 250 pasientene som fullførte den åpne forlengelsesstudien, ble forbedringer i fysisk funksjon opprettholdt gjennom 10 år med behandling.

#### *Voksne med plakkpsoriasis*

Sikkerhet og effekt av adalimumab har vært undersøkt hos voksne pasienter med kronisk plakkpsoriasis ( $\geq 10\%$  BSA og PASI  $\geq 12$  eller  $\geq 10$ ), som var kandidater for systemisk behandling eller lysbehandling i randomiserte, dobbeltblinde studier. I psoriasisstudiene I og II var 73 % av pasientene tidligere behandlet med systemisk behandling eller lysbehandling. Sikkerhet og effekt av adalimumab ble også undersøkt hos voksne pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis med samtidig hånd og/eller fot psoriasis, som var kandidater for systemisk behandling i en randomisert, dobbeltblindet studie (Psoriasisstudie III).

Psoriasisstudie I (REVEAL) undersøkte 1212 pasienter innenfor tre behandlingsperioder. I periode A fikk pasientene placebo og adalimumab med en startdose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg annenhver uke én uke etter den første dosen. Etter 16 uker med behandling gikk pasienter som oppnådde minst en PASI-respons på 75 (PASI score forbedring minst 75 % i forhold til behandlingsstart), videre til periode B og fikk «open-label» 40 mg adalimumab annenhver uke. Pasienter som opprettholdt  $\geq$  PASI 75-respons ved uke 33 og som var opprinnelig randomiserte til aktiv behandling i periode A, ble randomisert på nytt i periode C til å få 40 mg adalimumab annenhver uke eller placebo i ytterligere 19 uker. På tvers av alle behandlingsgrupper var den gjennomsnittlige PASI score 18,9 ved behandlingsstart, og PGA score var klassifisert fra «moderat» (53 % av de inkluderte pasientene) til «alvorlig» (41 %) eller «svært alvorlig» (6 %).

Psoriasisstudie II (CHAMPION) sammenlignet effekt og sikkerhet av adalimumab versus metotreksat og placebo hos 271 pasienter. Pasientene fikk enten placebo, en startdose på 7,5 mg metotreksat og deretter opptopping av dosen frem til uke 12 med en maksimumsdose på 25 mg, eller en startdose på 80 mg adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (starter en uke etter den første dosen) i 16 uker. Det finnes ingen data som sammenligner adalimumab og metotreksat utover 16 uker. Pasienter som fikk metotreksat og som oppnådde  $\geq$  PASI 50-respons ved uke 8 og/eller 12, fikk ingen ytterligere doseøkning. På tvers av alle behandlingsgrupper var den gjennomsnittlige PASI score 19,7 ved behandlingsstart, og PGA score var klassifisert fra «mild» (< 1 %) til «moderat» (48 %) til «alvorlig» (46 %) eller «svært alvorlig» (6 %).

Pasientene som deltok i alle fase 2 og fase 3 psoriasisstudier var kvalifiserte til å delta i en åpen forlengelsesstudie, hvor adalimumab ble gitt i en tilleggsperiode på minst 108 uker.

I psoriasisstudiene I og II var et primærendepunkt andel pasienter som oppnådde PASI 75-respons fra behandlingsstart til uke 16 (se tabellene 12 og 13).

**Tabell 12. Psoriasisstudie I (REVEAL) – effektresultater ved 16 uker**

|                             | <b>Placebo<br/>n=398<br/>n (%)</b> | <b>Adalimumab 40 mg<br/>annenhver uke<br/>n=814<br/>n (%)</b> |
|-----------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| $\geq$ PASI 75 <sup>a</sup> | 26 (6,5)                           | 578 (70,9) <sup>b</sup>                                       |
| PASI 100                    | 3 (0,8)                            | 163 (20,0) <sup>b</sup>                                       |
| PGA: «Klar»/minimal         | 17 (4,3)                           | 506 (62,2) <sup>b</sup>                                       |

<sup>a</sup> Prosent av pasienter som har oppnådd PASI 75-respons ble beregnet som senterjustert rate

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , adalimumab vs. placebo

**Tabell 13. Psoriasisstudie II (CHAMPION) – effektresultater ved 16 uker**

|                        | <b>Placebo<br/>n=53<br/>n (%)</b> | <b>MTX<br/>n=110<br/>n (%)</b> | <b>Adalimumab 40 mg<br/>annenhver uke<br/>n=108<br/>n (%)</b> |
|------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| ≥ PASI 75              | 10 (18,9)                         | 39 (35,5)                      | 86 (79,6) <sup>a,b</sup>                                      |
| PASI 100               | 1 (1,9)                           | 8 (7,3)                        | 18 (16,7) <sup>c,d</sup>                                      |
| PGA:<br>«Klar»/minimal | 6 (11,3)                          | 33 (30,0)                      | 79 (73,1) <sup>a,b</sup>                                      |

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumab vs. placebo

<sup>b</sup> p < 0,001 adalimumab vs. metotreksat

<sup>c</sup> p < 0,01 adalimumab vs. placebo

<sup>d</sup> p < 0,05 adalimumab vs. metotreksat

I psoriasisstudie I opplevde 28 % av pasientene som hadde PASI 75-respons og som var randomisert på nytt til placebo ved uke 33, «tap av tilfredsstillende respons» (PASI score etter uke 33 og ved eller før uke 52 som resulterte i < PASI 50-respons i forhold til baseline, med en minimum 6-punkts økning i PASI score i forhold til uke 33). Tilsvarende for pasienter som fortsatte med adalimumab var 5 %, p < 0,001. Av de pasientene som opplevde tap av tilfredsstillende respons etter ny randomisering til placebo og som deretter ble inkludert i en åpen forlengelsesstudie, gjenvant 38 % (25/66) og 55 % (36/66) PASI 75-respons etter henholdsvis 12 og 24 uker med re-behandling.

Totalt 233 pasienter med PASI 75-respons ved uke 16 og 33 fikk kontinuerlig behandling med adalimumab i psoriasisstudie I i 52 uker, og fortsatte med adalimumab i en åpen forlengelsesstudie. PASI 75 og PGA «klar» eller minimal responsrate hos disse pasientene var henholdsvis 74,7 % og 59,0 % etter en periode på 108 uker i den åpne forlengelsesstudien (totalt 160 uker). I en analyse ble alle pasientene som hadde frafall pga. bivirkninger, mangel på effekt eller som dose-eskalerte, ansett som ikke-respondere. Hos disse pasientene var PASI 75 og PGA «klar» eller minimal responsrater henholdsvis 69,6 % og 55,7 % etter en tilleggsperiode på 108 uker i den åpne forlengelsesstudien (totalt 160 uker).

Totalt 347 stabile respondere deltok i en åpen forlengelsesstudie der seponering og re-behandling ble evaluert. Under seponeringsperioden kom symptomene på psoriasis tilbake over tid med en mediantid for tilbakefall (nedgang i PGA «moderat» eller verre) på ca. 5 måneder. Ingen av disse pasientene opplevde tilbakefall («rebound») under seponeringsperioden. Totalt 76,5 % (218/285) av pasientene som startet behandlingen på nytt hadde en PGA «klar» eller minimal respons etter 16 uker med behandling, uavhengig om de hadde tilbakefall under seponeringsperioden (69,1 % [123/178] og 88,8 % [95/107] henholdsvis for pasienter som hadde tilbakefall eller ikke hadde tilbakefall under seponeringsperioden). En tilsvarende sikkerhetsprofil ble observert under gjenopptagelse av behandlingen som før seponering.

Signifikant forbedring ved uke 16 fra behandlingsstart sammenlignet med placebo (studiene I og II) og metotreksat (studie II) ble vist i DLQI (Dermatology Life Quality Index). I studie I var også forbedringer i sammenlagt score for de fysiske og mentale komponentene i SF-36 signifikante sammenlignet med placebo.

I en åpen forlengelsesstudie hos pasienter som økte dosen fra 40 mg annenhver uke til 40 mg per uke på grunn av PASI-respons under 50 %, oppnådde 26,4 % (92/349) og 37,8 % (132/349) av pasientene PASI 75-respons ved henholdsvis uke 12 og 24.

Psoriasisstudie III (REACH) sammenlignet effekt og sikkerhet av adalimumab *versus* placebo hos 72 pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis og hånd og/eller fot psoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (med oppstart én uke etter den første dosen) eller placebo i 16 uker. Ved uke 16 hadde en statistisk signifikant større andel av pasientene som fikk adalimumab oppnådd PGA score «klar» eller «nesten klar» for hender og/eller føtter, sammenlignet med pasientene som fikk placebo (henholdsvis 30,6 % versus 4,3 %, [p = 0,014]).

Psoriasisstudie IV sammenlignet effekt og sikkerhet av adalimumab versus placebo hos 217 voksne pasienter med moderat til alvorlig neglepsoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (med oppstart én uke etter den første dosen), eller placebo i 26 uker etterfulgt av en åpen forlengelsesperiode med adalimumabbehandling i ytterligere 26 uker. Vurdering av neglepsoriasis inkluderte Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) og Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (se tabell 14). Behandling med adalimumab viste en behandlingsfordel hos pasienter med neglepsoriasis med ulik grad av hudpåvirkning ( $BSA \geq 10\%$  (60 % av pasientene) og  $BSA < 10\%$  og  $\geq 5\%$  (40 % av pasientene)).

**Tabell 14. Psoriasisstudie IV Effekresultater ved 16, 26 og 52 uker**

| Endepunkt                                                     | Uke 16<br>Placebokontrollert |                                                  | Uke 26<br>Placebokontrollert |                                                  | Uke 52<br>Åpen studie                        |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                                                               | Placebo<br>n=108             | Adalimumab<br>40 mg<br>annenhver<br>uke<br>n=109 | Placebo<br>n=108             | Adalimumab<br>40 mg<br>annenhver<br>uke<br>n=109 | Adalimumab<br>40 mg<br>annenhver uke<br>n=80 |
| $\geq$ mNAPSI 75 (%)                                          | 2,9                          | 26,0 <sup>a</sup>                                | 3,4                          | 46,6 <sup>a</sup>                                | 65,0                                         |
| PGA-F<br>«klar»/minimal og<br>$\geq$ 2-grad<br>forbedring (%) | 2,9                          | 29,7 <sup>a</sup>                                | 6,9                          | 48,9 <sup>a</sup>                                | 61,3                                         |
| Prosentvis<br>endring i total<br>fingernegl NAPSI<br>(%)      | -7,8                         | -44,2 <sup>a</sup>                               | -11,5                        | -56,2 <sup>a</sup>                               | -72,2                                        |

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ , adalimumab vs. placebo

Pasienter behandlet med adalimumab viste ved uke 26 statistisk signifikante forbedringer sammenlignet med pasienter behandlet med placebo i DLQI.

#### *Hidrosadenitt hos voksne*

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i randomiserte, dobbeltblinde, placebo-kontrollerte studier og en åpen forlengelsesstudie hos voksne pasienter med moderat til alvorlig hidrosadenitt (HS) som var intolerante, hadde en kontraindikasjon eller en utilstrekkelig respons over minst en 3 måneders behandlingsperiode med systemisk antibiotikabehandling. Pasientene i HS-I og HS-II hadde sykdomsgrad «Hurley Stage» II eller III med minst 3 abscesser eller inflammatoriske knuter/byller.

Studie HS-I (PIONEER I) undersøkte 307 pasienter innenfor to behandlingsperioder. I periode A fikk pasientene placebo eller adalimumab med en startdose på 160 mg ved uke 0, 80 mg ved uke 2 og 40 mg hver uke ved uke 4 til uke 11. Samtidig behandling med antibiotika ble ikke tillatt under studien. Etter 12 uker behandling ble pasientene som fikk adalimumab i periode A rerandomisert i periode B til 1 av 3 behandlingsgrupper (40 mg adalimumab hver uke, 40 mg adalimumab annenhver uke eller placebo fra uke 12 til uke 35). Pasientene som fikk placebo i periode A ble gitt adalimumab 40 mg hver uke i periode B.

Studie HS-II (PIONEER II) undersøkte 326 pasienter innenfor to behandlingsperioder. I periode A fikk pasientene placebo eller adalimumab med en startdose på 160 mg ved uke 0, 80 mg ved uke 2 og 40 mg hver uke ved uke 4 til uke 11. I løpet av studien fortsatte 19,3 % av pasientene med samtidig oral antibiotikabehandling. Etter 12 uker behandling ble pasientene som fikk adalimumab i periode A

rerandomisert i periode B til 1 av 3 behandlingsgrupper (40 mg adalimumab hver uke, 40 mg adalimumab annenhver uke eller placebo fra uke 12 til uke 35). Pasientene som fikk placebo i periode A ble gitt placebo i periode B.

Pasientene som deltok i studiene HS-I og HS-II var kvalifisert til å være med i en åpen forlengelsesstudie hvor 40 mg adalimumab ble administrert hver uke. Gjennomsnittlig eksponering i alle adalimumab-populasjoner var 762 dager. Pasientene brukte topikal antiseptisk vask daglig gjennom alle de tre studiene.

### Klinisk respons

Reduksjon av inflammatoriske sår og hindring av forverrelse av abscesser og rennende fistler ble undersøkt ved å bruke «Hidradenitis Suppurativa Clinical Response» (HiSCR; minst en 50 % reduksjon i total antall abscesser og inflammatoriske byller/knuter uten økning i antall abscesser og ingen økning av antall rennende fistler i forhold til start). Reduksjon i HS-relaterte hudmerter ble undersøkt ved bruk av «Numerisk Rating Scale» hos pasienter som gikk inn i studien med en startscore på 3 eller høyere på en 11-punkts skala.

Ved uke 12 oppnådde en signifikant høyere andel pasienter behandlet med adalimumab HiSCR versus de behandlet med placebo. Ved uke 12 opplevde en signifikant høyere andel pasienter i studien HS-II en klinisk relevant reduksjon av HS-relaterte hudmerter (se tabell 15). Pasienter behandlet med adalimumab hadde signifikant redusert risiko for sykdomsoppbluss i løpet av de første 12 ukene med behandling.

**Tabell 15. Effekresultater etter 12 uker, HS Studier I og II**

|                                                          | HS Studie I          |                              | HS Studie II         |                              |
|----------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------|----------------------|------------------------------|
|                                                          | Placebo              | Adalimumab<br>40 mg hver uke | Placebo              | Adalimumab<br>40 mg hver uke |
| Hidrosadenitt<br>Klinisk respons<br>(HiSCR) <sup>a</sup> | n=154<br>40 (26,0 %) | n=153<br>64 (41,8 %)*        | n=163<br>45 (27,6 %) | n=163<br>96 (58,9 %)**       |
| ≥ 30 % reduksjon i<br>hudsmerte <sup>b</sup>             | n=109<br>27 (24,8 %) | m=122<br>34 (27,9 %)         | n=111<br>23 (20,7 %) | n=105<br>48 (45,7 %)**       |

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

<sup>a</sup> Blant alle randomiserte pasienter.

<sup>b</sup> Blant pasienter med HS-relaterte hudmerter vurdert til ≥ 3 ved baseline, basert på «Numerisk Rating Scale» 0–10; 0 = ingen hudmerter, 10 = hudmerter så sterke man kan forestille seg.

Behandling med 40 mg adalimumab hver uke reduserte signifikant risikoen for forverrelse av abscesser og rennende fistler. I løpet av de første 12 ukene av studiene HS-I og HS-II opplevde omtrent dobbelt så mange pasienter i placebogruppen, sammenlignet med de i adalimumabgruppen, forverrelse av abscesser (henholdsvis 23,0 % vs. 11,4 %) og rennende fistler (henholdsvis 30,0 % vs. 13,9 %).

Større forbedringer ved uke 12 fra start sammenlignet med placebo ble vist i hudspesifikk helserelatert livskvalitet, målt ved bruk av Dermatology Life Quality Index (DLQI; studiene HS-I og HS-II), global pasienttilfredshet med legemiddelbehandling målt ved bruk av Treatment Satisfaction Questionnaire – medication (TSQM; studiene HS-I og HS-II) og fysisk helse målt ved bruk av den fysiske komponenten av SF-36 (studie HS-I).

Hos pasienter som fikk 40 mg adalimumab ukentlig med minst en delvis respons ved uke 12, var HiSCR-raten ved uke 36 høyere hos pasienter som fortsatte behandling med adalimumab ukentlig, enn hos pasienter der doseringsfrekvensen ble redusert til annenhver uke eller der behandlingen ble stoppet (se tabell 16).

**Tabell 16. Andel av pasienter<sup>a</sup> som oppnådde HiSCR<sup>b</sup> ved uke 24 og 36 etter behandlingsendring fra adalimumab hver uke ved uke 12**

|        | <b>Placebo<br/>(behandlingsstans)<br/>n=73</b> | <b>Adalimumab 40 mg<br/>annenhver uke<br/>n=70</b> | <b>Adalimumab 40 mg<br/>ukentlig<br/>n=70</b> |
|--------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Uke 24 | 24 (32,9 %)                                    | 36 (51,4 %)                                        | 40 (57,1 %)                                   |
| Uke 36 | 22 (30,1 %)                                    | 28 (40,0 %)                                        | 39 (55,7 %)                                   |

<sup>a</sup> Pasienter med minst en delvis respons på adalimumab 40 mg hver uke etter 12 ukers behandling.

<sup>b</sup> Pasienter som oppfylte protokollspesifiserte kriterier for tap av respons eller ingen forbedring ble pålagt å avbryte studiene og ble regnet som ikke-respondere.

Blant pasienter med minst en delvis respons ved uke 12 og som ukentlig fikk kontinuerlig behandling med adalimumab var HiSCR-raten 68,3 % ved uke 48 og 65,1 % ved uke 96. Langtidsbehandling med 40 mg adalimumab ukentlig i 96 uker viste ingen nye funn vedrørende sikkerhet.

Blant pasienter der behandlingen med adalimumab ble avsluttet ved uke 12, i studiene HS-I og HS-II, gikk HiSCR-raten tilbake til nivåer tilsvarende de som ble observert før behandlingen ble stoppet (56,0 %) 12 uker etter reintroduksjon av 40 mg adalimumab hver uke.

#### *Voksen Crohns sykdom*

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert hos over 1500 pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom (Crohn's Disease Activity Index (CDAI)  $\geq 220$  og  $\leq 450$ ) i randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier. Samtidige stabile doser med aminosalisylater, kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler var tillatt og 80 % av pasientene fortsatte å ta minst ett av disse legemidlene.

Induksjon av klinisk remisjon (definert som CDAI  $< 150$ ) ble vurdert i to studier, CD-studie I (CLASSIC I) og CD-studie II (GAIN). I CD-studie I ble 299 pasienter som aldri hadde brukt TNF-antagonister randomisert til en av fire behandlingsgrupper; placebo ved uke 0 og 2, 160 mg adalimumab ved uke 0 og 80 mg ved uke 2, 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2, og 40 mg ved uke 0 og 20 mg ved uke 2. I CD-studie II ble 325 pasienter som hadde mistet respons eller var intolerante for infliksimab randomisert til enten 160 mg adalimumab ved uke 0 og 80 mg ved uke 2 eller placebo ved ukene 0 og 2. Primære ikke-respondere ble ekskludert fra studiene og disse pasientene ble derfor ikke evaluert videre.

Vedlikehold av klinisk remisjon ble vurdert i CD-studie III (CHARM). I CD-studie III fikk 854 pasienter 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2 (åpen behandling). Ved uke 4 ble pasientene randomisert til 40 mg annenhver uke, 40 mg hver uke, eller placebo. Studien varte i totalt 56 uker. Pasienter med klinisk respons (reduksjon i CDAI  $\geq 70$ ) ved uke 4 ble stratifisert og analysert separat fra de som ikke hadde klinisk respons ved uke 4. Nedtrapping av kortikosteroider ble tillatt etter uke 8.

CD-studie I og CD-studie II induksjon av remisjon og responsnivåer er vist i tabell 17.

**Tabell 17. Induksjon av klinisk remisjon og respons (prosent av pasientene)**

|                          | <b>CD-studie I: Infliksimab naive pasienter</b> |                                         |                                          | <b>CD-studie II: Infliksimab erfarne pasienter</b> |                                           |
|--------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                          | <b>Placebo<br/>n=74</b>                         | <b>Adalimumab<br/>80/40 mg<br/>n=75</b> | <b>Adalimumab<br/>160/80 mg<br/>n=76</b> | <b>Placebo<br/>n=166</b>                           | <b>Adalimumab<br/>160/80 mg<br/>n=159</b> |
| Uke 4                    |                                                 |                                         |                                          |                                                    |                                           |
| Klinisk remisjon         | 12 %                                            | 24 %                                    | 36 %*                                    | 7 %                                                | 21 %*                                     |
| Klinisk respons (CR-100) | 24 %                                            | 37 %                                    | 49 %**                                   | 25 %                                               | 38 %**                                    |

|  | CD-studie I: Infliksimab naive pasienter |                                |                                 | CD-studie II: Infliksimab erfarne pasienter |                                  |
|--|------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------|
|  | Placebo<br>n=74                          | Adalimumab<br>80/40 mg<br>n=75 | Adalimumab<br>160/80 mg<br>n=76 | Placebo<br>n=166                            | Adalimumab<br>160/80 mg<br>n=159 |

Alle p-verdier er parvise sammenligninger av forholdene adalimumab *versus* placebo

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

Lignende remisjonsnivåer ble observert ved uke 8 for induksjonsregimene med 160/80 mg og 80/40 mg, og bivirkninger ble hyppigere observert i gruppen med 160/80 mg.

Ved uke 4 i CD-studie III oppnådde 58 % (499/854) av pasienter klinisk respons og ble vurdert i den primære analysen. Av de som oppnådde klinisk respons ved uke 4, var 48 % tidligere behandlet med andre TNF-antagonister. Vedlikehold av remisjon og responsnivåer er vist i tabell 18. Resultater for klinisk remisjon var relativt konstante, uavhengig av tidligere behandling med TNF-antagonist.

Sykdomsrelatert sykehusinnleggelse og kirurgi var statistisk signifikant redusert med adalimumab sammenlignet med placebo ved uke 56.

**Tabell 18. Opprettholdelse av klinisk remisjon og respons (prosent av pasientene)**

|                                                              | Placebo      | 40 mg adalimumab<br>annenhver uke | 40 mg adalimumab<br>hver uke |
|--------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------|------------------------------|
| <b>Uke 26</b>                                                | <b>n=170</b> | <b>n=172</b>                      | <b>n=157</b>                 |
| Klinisk remisjon                                             | 17 %         | 40 %*                             | 47 %*                        |
| Klinisk respons (CR-100)                                     | 27 %         | 52 %*                             | 52 %*                        |
| Pasienter i steroidfri remisjon $\geq$ 90 dager <sup>a</sup> | 3 % (2/66)   | 19 % (11/58)**                    | 15 % (11/74)**               |
| <b>Uke 56</b>                                                | <b>n=170</b> | <b>n=172</b>                      | <b>Nn=157</b>                |
| Klinisk remisjon                                             | 12 %         | 36 %*                             | 41 %*                        |
| Klinisk respons (CR-100)                                     | 17 %         | 41 %*                             | 48 %*                        |
| Pasienter i steroidfri remisjon $\geq$ 90 dager <sup>a</sup> | 5 % (3/66)   | 29 % (17/58)*                     | 20 % (15/74)**               |

\* p < 0,001 for adalimumab *versus* placebo parvise sammenligninger av proporsjoner

\*\* p < 0,02 for adalimumab *versus* placebo parvise sammenligninger av proporsjoner

<sup>a</sup> Av de som fikk kortikosteroider ved baseline

Blant pasienter som ikke viste respons ved uke 4, oppnådde 43 % av dem som fikk vedlikeholdsdose med adalimumab respons ved uke 12 sammenlignet med 30 % av de som fikk vedlikeholdsbehandling med placebo. Disse resultatene tyder på at pasienter som ikke viser respons ved uke 4 drar nytte av å fortsette med vedlikeholdsterapi til uke 12. Fortsatt terapi utover 12 uker resulterte ikke i signifikant høyere respons (se pkt. 4.2).

117/276 pasienter fra CD-studie I og 272/777 pasienter fra CD-studie II og III ble fulgt opp minst 3 år i åpen behandling med adalimumab. Henholdsvis 88 og 189 pasienter forble i klinisk remisjon. Klinisk respons (CR-100) ble opprettholdt hos henholdsvis 102 og 233 pasienter.

### Livskvalitet

CD-studie I og CD-studie II viste statistisk signifikant forbedring i sykdomsspesifikk livskvalitetsscore IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) ved uke 4 hos pasienter som var randomisert til adalimumab 80/40 mg og adalimumab 160/80 mg sammenlignet med placebo. Det samme ble også sett ved uke 26 og 56 i CD-studie III blant gruppene som fikk behandling med adalimumab sammenlignet med placebogruppen.

## Uveitt hos voksne

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble undersøkt hos voksne pasienter med ikke-infeksiøs intermediær, bakre og panuveitt, eksklusive pasienter med isolert fremre uveitt i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (UV I og II). Pasientene fikk placebo eller adalimumab i en startdose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg annenhver uke én uke etter startdosen. Samtidige stabile doser med ett ikke-biologisk immunsuppressivt legemiddel var tillatt.

UV I-studien undersøkte 217 pasienter med aktiv uveitt til tross for behandling med kortikosteroider (peroral prednisondose på 10 til 60 mg/dag). Alle pasienter fikk en 2-ukers standardisert dose med 60 mg prednison/dag ved studiestart, etterfulgt av en obligatorisk gradvis nedtrappingsplan, med komplett seponering av kortikosteroider ved uke 15.

UV II-studien undersøkte 226 pasienter med inaktiv uveitt med behov for kronisk kortikosteroidbehandling (peroral prednison på 10 til 35 mg/dag) ved baseline for å kontrollere sykdommen. Pasientene gjennomgikk deretter en obligatorisk nedtrappingsplan, med komplett seponering av kortikosteroider ved uke 19.

Det primære effektendepunktet i begge studier var tid til behandlingssvikt. Behandlingssvikt var definert som utfall med flere komponenter basert på inflammatoriske korioretinale og/eller inflammatoriske retinale vaskulære lesjoner, gradering av celler i fremre kammer, grad av uklarheter i glasslegemet og beste korrigerte synsstyrke.

Pasienter som fullførte UV I- og UV II-studiene ble inkludert i en ikke-kontrollert langtidsforlengelsesstudie med en opprinnelig planlagt varighet på 78 uker. Pasienter fikk fortsette med studiemedisin etter uke 78, inntil de fikk tilgang på adalimumab.

## Klinisk respons

Resultater fra begge studier viste statistisk signifikant reduksjon i risikoen for behandlingssvikt hos pasienter behandlet med adalimumab versus pasienter som fikk placebo (se tabell 19). Begge studiene viste en tidlig og vedvarende effekt av adalimumab på andelen av pasienter som opplevde behandlingssvikt versus pasienter på placebo (se figur 1).

**Tabell 19. Tid til behandlingssvikt i UV I- og UV II-studiene**

| Analyse<br>Behandling                                                 | N   | Svikt<br>N (%) | Median tid<br>til svikt<br>(måneder) | HR <sup>a</sup> | 95 % KI<br>for HR <sup>a</sup> | P-verdi <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|----------------|--------------------------------------|-----------------|--------------------------------|----------------------|
| <b>Tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 6 i UV I-studien</b>  |     |                |                                      |                 |                                |                      |
| Primæranalyse (ITT)                                                   |     |                |                                      |                 |                                |                      |
| Placebo                                                               | 107 | 84 (78,5)      | 3,0                                  | --              | --                             | --                   |
| Adalimumab                                                            | 110 | 60 (54,5)      | 5,6                                  | 0,50            | 0,36, 0,70                     | < 0,001              |
| <b>Tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 2 i UV II-studien</b> |     |                |                                      |                 |                                |                      |
| Primæranalyse (ITT)                                                   |     |                |                                      |                 |                                |                      |
| Placebo                                                               | 111 | 61 (55,0)      | 8,3                                  | --              | --                             | --                   |
| Adalimumab                                                            | 115 | 45 (39,1)      | NE <sup>c</sup>                      | 0,57            | 0,39, 0,84                     | 0,004                |

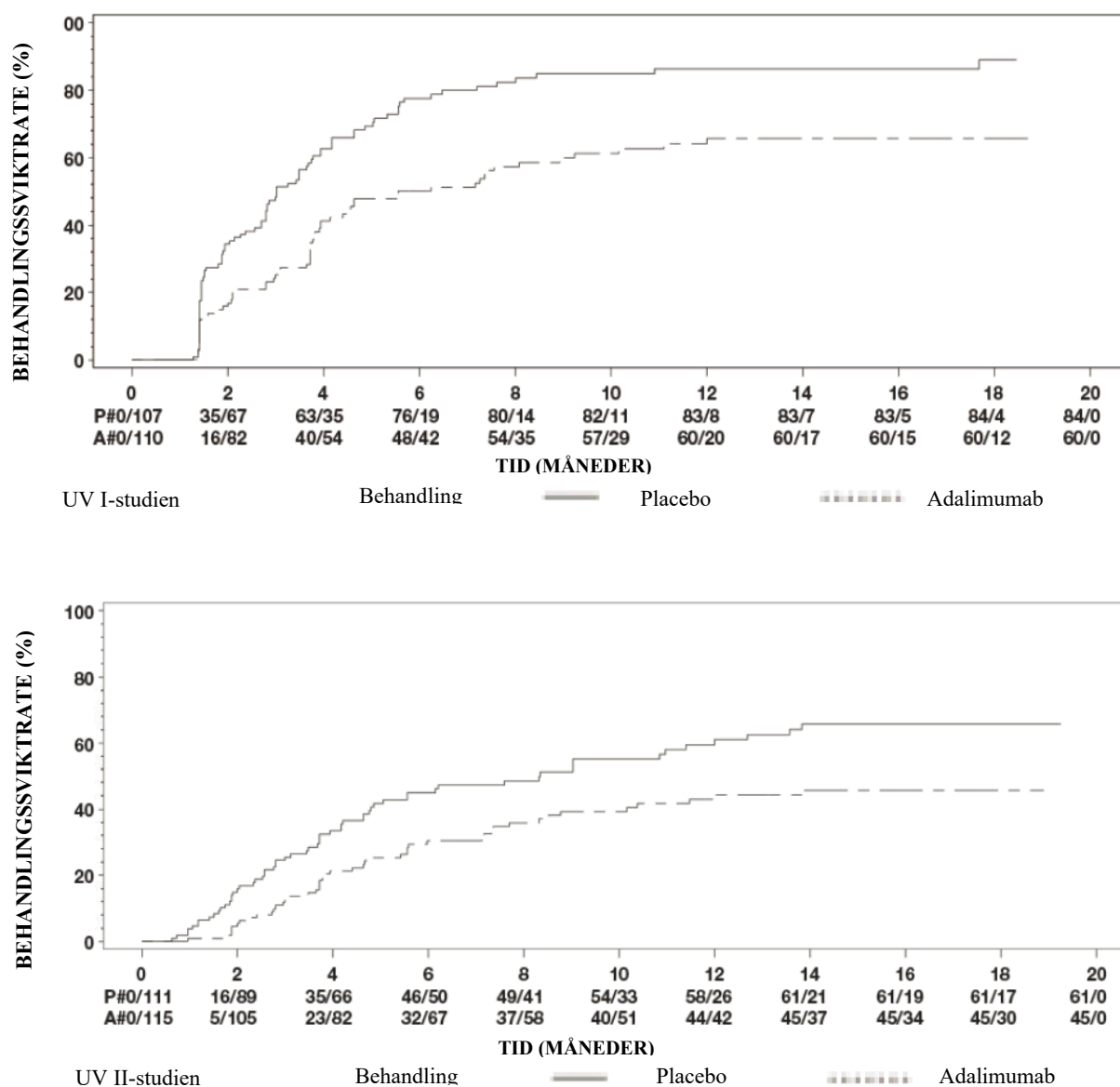
Merk: Behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (UV I-studien), eller ved eller etter uke 2 (UV II-studien), ble regnet som en hendelse. Avbrudd på grunn av andre årsaker enn behandlingssvikt, ble korrigert på tidspunktet for avbruddet.

<sup>a</sup> HR av adalimumab vs. placebo fra proporsjonal hazard regresjon med behandling som faktor.

<sup>b</sup> 2-sidig p-verdi fra log rank test.

<sup>c</sup> NE = kan ikke estimeres. Færre enn halvparten av risikopasientene hadde en hendelse.

**Figur 1. Kaplan-Meier-kurve som viser tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (studien) eller uke 2 (UV II-studien)**



Merk: P# = Placebo (antall hendelser/antall i risiko); A# = Adalimumab (antall hendelser/antall i risiko).

I studie UV I ble statistisk signifikante forskjeller i favør av adalimumab *versus* placebo observert for hver komponent av behandlingssvikten. I studie UV II ble statistisk signifikante forskjeller observert kun for synsskarphet (BCVA), men de andre komponentene viste numerisk forskjell i favør adalimumab.

Av de 424 pasientene som ble inkludert i den ukontrollerte langtidsforlengelsesstudien av UV I og UV II, ble 60 pasienter vurdert som ikke-kvalifiserte (f.eks. på grunn av avvik eller på grunn av komplikasjoner sekundært til diabetisk retinopati, på grunn av kataraktoperasjon eller vitrektomi) og ble ekskludert fra den primære effektanalysen. Av de 364 gjenstående pasientene fullførte 269 pasienter (74 %) 78 uker med åpen adalimumabbehandling. Basert på observerte data («observed data approach») hadde 216 (80,43 %) inaktiv sykdom (ingen aktive inflammatoriske lesjoner, cellegradering i fremre kammer (AC)  $\leq 0,5+$ , uklarhet i glasslegemet («vitreal haze», VH) gradering  $\leq 0,5+$ ) med en samtidig steroiddose  $\leq 7,5$  mg per dag, og 178 (66,2 %) oppnådde steroidfri inaktiv sykdom. Beste korrigerte synsskarphet (BCVA) ble enten forbedret eller opprettholdt ( $< 5$  bokstaver svekkelse) i 88,6 % av øynene ved uke 78. Data etter uke 78 samsvarte generelt med disse resultatene, men antallet registrerte forsøkspersoner var lavere etter dette tidspunktet. Totalt sett blant pasientene

som avsluttet studien, avsluttet 18 % på grunn av bivirkninger og 8 % på grunn av utilstrekkelig respons på adalimumabbehandling.

### Livskvalitet

Pasientrapporterte resultater vedrørende synsrelatert funksjon ble målt ved bruk av NEI VFQ-25 i begge kliniske studier. Numerisk forskjell i favør adalimumab ble vist for de fleste subscores med statistisk signifikante gjennomsnittlige forskjeller for generelt syn, øyesmerter, nærsyn, psykisk helse og total score i studie UV I, og for generelt syn og psykisk helse i studie UV II. Synsrelaterte effekter som ikke var numerisk i favør adalimumab var fargesyn i studie UV I og fargesyn, sidesyn og nærsyn i studie UV II.

### Immunogenisitet

Anti-adalimumab-antistoffer kan utvikles under adalimumabbehandling. Dannelse av anti-adalimumab-antistoffer er knyttet til økt clearance og redusert effekt av adalimumab. Det finnes ingen tydelig sammenheng mellom forekomsten av anti-adalimumab-antistoffer og forekomsten av bivirkninger.

### Pediatrisk populasjon

#### *Juvenil idiopatisk artritt (JIA)*

#### Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i to studier (pJIA I og II) hos barn med aktiv polyartikulær eller polyartikulær juvenil idiopatisk artritt, som hadde en rekke med JIA utbruddsfaktorer (oftest revmatoid-faktor negativ eller positiv polyartritt og forlenget oligoartritt).

#### *pJIA I*

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en multisenter-, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppestudie hos 171 barn (4–17 år) med polyartikulær JIA. I den åpne, innledende fasen (open-label lead in phase, OL LI) ble pasientene stratifisert i to grupper; behandling med og uten metotreksat. Pasienter som var i den gruppen som ikke ble behandlet med metotreksat, hadde enten ikke brukt metotreksat tidligere, eller de hadde sluttet med metotreksat minst to uker før start av studien. Pasientene sto på stabile doser av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID-er) og/eller prednison ( $\leq 0,2$  mg/kg/dag eller 10 mg/dag maksimum). I OL LI-fasen fikk alle pasienter 24 mg/m<sup>2</sup> opptil maksimum 40 mg adalimumab annenhver uke i 16 uker. Spredning av pasientene med hensyn til alder, minimum-, median- og maksimumdose under OL LI-fasen er vist i tabell 20.

**Tabell 20. Pasienters aldersspredning og adalimumabdose under OL LI-fasen**

| Aldersgruppe | Antall pasienter ved behandlingsstart<br>n (%) | Minimum-, median- og maksimumdose |
|--------------|------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 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                   |

Pasienter som viste en pediatrisk ACR 30-respons ved uke 16, kunne randomiseres til den dobbeltblinde fasen og fikk enten adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> opptil maksimum 40 mg eller placebo annenhver uke i ytterligere 32 uker eller inntil sykdommen blusset opp. Kriterier for sykdomsoppbluss var definert som en forverring av  $\geq 30$  % siden behandlingsstart i  $\geq 3$  av 6 pediatrisk ACR-kjernekriterier,  $\geq 2$  aktive ledd og forbedring av  $> 30$  % i ikke flere enn 1 av 6 kriterier. Etter 32 uker eller ved sykdomsoppbluss kunne pasientene inkluderes i den åpne forlengelsesfasen (open-label extension phase, OLE).

**Tabell 21. Pediatrisk ACR 30-respons i JIA-studien**

| Gruppe                                                       | Metotreksat                |                             | Uten metotreksat       |                             |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------|-----------------------------|
| Fase                                                         |                            |                             |                        |                             |
| OL-LI 16 uker                                                |                            |                             |                        |                             |
| Pediatrisk ACR 30-respons (n/N)                              | 94,1 % (80/85)             |                             | 74,4 % (64/86)         |                             |
| Effektresultater                                             |                            |                             |                        |                             |
| Dobbelblind 32 uker                                          | Adalimumab/MTX<br>(N = 38) | Placebo/MTX<br>(N = 37)     | Adalimumab<br>(N = 30) | Placebo<br>(N = 28)         |
| Sykdomsoppblussing ved slutten av 32 uker <sup>a</sup> (n/N) | 36,8 % (14/38)             | 64,9 % (24/37) <sup>b</sup> | 43,3 % (13/30)         | 71,4 % (20/28) <sup>c</sup> |
| Mediantiden til sykdomsoppblussing                           | > 32 uker                  | 20 uker                     | > 32 uker              | 14 uker                     |

<sup>a</sup> Pediatrisk ACR 30/50/70-responser uke 48 var signifikant større enn til de pasientene som var behandlet med placebo

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> p = 0,031

Blant de som responderte ved uke 16 (n = 144), var pediatrisk ACR 30/50/70/90-responser vedlikeholdt inntil seks år i OLE-fasen hos pasienter som fikk adalimumab gjennom hele studien. Totalt 19 pasienter, hvorav 11 fra baseline-aldersgruppen 4 til 12 år og 8 fra baseline-aldersgruppen 13 til 17 år, ble behandlet i 6 år eller lenger.

Responseren var generelt bedre, og færre pasienter utviklet antistoffer når de ble behandlet med kombinasjonen adalimumab og metotreksat sammenlignet med adalimumab alene. På bakgrunn av disse resultatene anbefales adalimumab til bruk i kombinasjon med metotreksat og til bruk som monoterapi hos pasienter som ikke kan bruke metotreksat (se pkt. 4.2).

## pJIA II

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en åpen, multisenterstudie hos 32 barn (2 – < 4 år eller fra 4 år og oppover med kroppsvekt < 15 kg) med moderat til alvorlig aktiv polyartikulær JIA. Pasientene fikk 24 mg per m<sup>2</sup> kroppsoverflate opptil maksimum 20 mg adalimumab annenhver uke som en enkeltdose via subkutan injeksjon i minst 24 uker. De fleste pasienter brukte metotreksat samtidig i løpet av studien, med færre rapporter om bruk av kortikosteroider eller NSAID-er.

Ped ACR 30-respons var 93,5 % og 90,0 % ved henholdsvis uke 12 og uke 24 ved bruk av observert data-tilnærming. Andelene av personer med Ped ACR 50/70/90 var 90,3 %/61,3 %/38,7 % og 83,3 %/73,3 %/36,7 % ved henholdsvis uke 12 og uke 24. Blant de som responderte (Pediatrisk ACR 30) ved uke 24 (n = 27 av 30 pasienter), ble Pediatrisk ACR 30-respons vedlikeholdt opptil 60 uker i OLE-fasen hos pasienter som fikk adalimumab gjennom hele denne perioden. I alt ble 20 personer behandlet i 60 uker eller lenger.

## Entesittrelatert artritt

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet multisenterstudie hos 46 pediatriske pasienter (6 til 17 år) med moderat entesittrelatert artritt. Pasientene ble randomisert til behandling med enten 24 mg per m<sup>2</sup> kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg adalimumab eller placebo annenhver uke i 12 uker. Den dobbeltblinde perioden ble etterfulgt av en åpen periode, hvor pasientene fikk 24 mg per m<sup>2</sup> kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg adalimumab subkutan annenhver uke i opptil ytterligere 192 uker. Det primære endepunktet var den prosentvise endring, fra baseline til uke 12, i antall aktive ledd med artritt (hevelse, som ikke skyldes misdannelse, eller ledd med tap av bevegelse pluss smerter og/eller ømhet), som ble oppnådd med gjennomsnittlig prosentvis nedgang på -62,6 % (median prosent endring -88,9 %) hos pasienter i adalimumabgruppen

sammenlignet med -11,6 % (median prosent endring -50,0 %) hos pasienter i placebogruppen. Forbedring i antall aktive ledd med artritt ble opprettholdt til og med uke 156 for 26 av 31 (84 %) pasienter i adalimumabgruppen som forble i den åpne perioden av studien. Selv om det ikke er statistisk signifikant, viste de fleste av pasientene klinisk bedring i sekundære endepunkter som antall områder med entesitt, antall ømme ledd, antall hovne ledd, pediatrik ACR 50-respons, og pediatrik ACR 70-respons.

#### *Pediatrik plakksoriasis*

Effekten av adalimumab ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 114 pediatriske pasienter fra alderen 4 år med alvorlig kronisk plakksoriasis (definert ved Physician's Global Assessment (PGA)  $\geq 4$  eller  $> 20$  % BSA eller  $> 10$  % BSA inkludert veldig tykke lesjoner eller Psoriasis Area and Severity Index (PASI)  $\geq 20$  eller  $\geq 10$  inkludert klinisk relevant påvirkning av ansikt, genitalia eller hånd/fot), som var utilstrekkelig behandlet med topikal behandling og helioterapi eller lysbehandling.

Pasientene fikk enten adalimumab 0,8 mg/kg annenhver uke (opptil 40 mg), 0,4 mg/kg annenhver uke (opptil 20 mg) eller metotreksat 0,1–0,4 mg/kg ukentlig (opptil 25 mg). Ved uke 16 hadde flere pasienter randomisert til adalimumab 0,8 mg/kg positiv respons (f.eks. PASI 75) sammenlignet med de som ble randomisert til gruppen med 0,4 mg/kg annenhver uke eller metotreksat.

**Tabell 22. Pediatrik plakksoriasis – effektresultater ved uke 16**

|                                  | <b>MTX<sup>a</sup><br/>N = 37</b> | <b>Adalimumab 0,8 mg/kg<br/>annenhver uke<br/>N = 38</b> |
|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------|
| PASI 75 <sup>b</sup>             | 12 (32,4 %)                       | 22 (57,9 %)                                              |
| PGA: «Klar»/minimal <sup>c</sup> | 15 (40,5 %)                       | 23 (60,5 %)                                              |

<sup>a</sup> MTX = metotreksat

<sup>b</sup> p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg vs. MTX

<sup>c</sup> p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg vs. MTX

Pasienter som oppnådde PASI 75 og PGA «klar» eller minimal, fikk stoppet behandlingen i opptil 36 uker og ble overvåket for tap av sykdomskontroll (f.eks. forverring av PGA med minst 2 i score). Pasientene ble deretter re-behandlet med adalimumab 0,8 mg/kg annenhver uke i 16 tilleggsuker, og responsraten observert under re-behandling var tilsvarende funn fra tidligere dobbeltblindet periode: PASI 75-respons på 78,9 % (15 av 19 personer) og PGA «klar» eller minimal på 52,6 % (10 av 19 personer).

I den åpne perioden av studien ble PASI 75 og PGA «klar» eller minimal opprettholdt i en tilleggsperiode på 52 uker uten nye sikkerhetsfunn.

#### *Hidrosadenitt hos ungdom*

Det finnes ingen kliniske studier med adalimumab hos ungdom med HS. Effekten av adalimumab for behandling av ungdom med HS er forventet basert på demonstrert effekt og eksponering-respons-forhold hos voksne pasienter med HS og sannsynligheten for at sykdomsforløpet, patofysiologi og effekt av legemidlet er vesentlig lik som for voksne ved de samme eksponeringsnivåer. Sikkerheten av den anbefalte dosen for adalimumab hos ungdom med HS er basert på sikkerhetsprofilen observert på tvers av indikasjonene ved bruk hos både voksne og pediatriske pasienter ved lik eller hyppigere dosering (se pkt. 5.2).

#### *Pediatrik Crohns sykdom*

Adalimumab ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet klinisk multisenterstudie designet for å vurdere effekt og sikkerhet av induksjons- og vedlikeholdsbehandling med doser avhengig av kroppsvekt ( $< 40$  kg eller  $\geq 40$  kg) hos 192 pediatriske pasienter i alderen mellom 6 og 17 år (inklusive)

med moderat til alvorlig Crohns sykdom (CD), definert som Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) score > 30. Pasientene måtte ha mislyktes på konvensjonell behandling (inkludert et kortikosteroid og/eller et immunmodulerende middel) for CD. Pasientene kan også tidligere ha mistet respons eller vært intolerante overfor infliksimab.

Alle pasienter fikk åpen induksjonsbehandling med en dose basert på deres baseline kroppsvekt: 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2 for pasienter  $\geq 40$  kg, og henholdsvis 80 mg og 40 mg for pasienter < 40 kg.

Ved uke 4 ble pasientene randomisert til vedlikeholdsbehandling 1:1 basert på deres kroppsvekt til enten lav dose eller standard dose som vist i tabell 23.

**Tabell 23. Vedlikeholdsbehandling**

| Pasientvekt  | Lav dose            | Standard dose       |
|--------------|---------------------|---------------------|
| < 40 kg      | 10 mg annenhver uke | 20 mg annenhver uke |
| $\geq 40$ kg | 20 mg annenhver uke | 40 mg annenhver uke |

### Effektresultater

Studiens primære endepunkt var klinisk remisjon ved uke 26, definert som PCDAI  $\leq 10$ .

Klinisk remisjon og klinisk respons (definert som reduksjon i PCDAI score på minst 15 poeng fra baseline) er presentert i tabell 24. Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler er presentert i tabell 25.

**Tabell 24. Pediatrisk CD-studie – PCDAI klinisk remisjon og respons**

|                  | Standard dose<br>40/20 mg annenhver<br>uke<br>N = 93 | Lav dose<br>20/10 mg annenhver<br>uke<br>N = 95 | P-verdi* |
|------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------|
| <b>Uke 26</b>    |                                                      |                                                 |          |
| Klinisk remisjon | 38,7 %                                               | 28,4 %                                          | 0,075    |
| Klinisk respons  | 59,1 %                                               | 48,4 %                                          | 0,073    |
| <b>Uke 52</b>    |                                                      |                                                 |          |
| Klinisk remisjon | 33,3 %                                               | 23,2 %                                          | 0,100    |
| Klinisk respons  | 41,9 %                                               | 28,4 %                                          | 0,038    |

\* p-verdi for standard dose *versus* lav dose sammenligning.

**Tabell 25. Pediatrisk CD-studie – Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler og fistelremisjon**

|                                                          | Standard dose<br>40/20 mg<br>annenhver uke | Lav dose<br>20/10 mg<br>annenhver uke | P-verdi <sup>1</sup> |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|
| <b>Seponering av kortikosteroider</b>                    | <b>N = 33</b>                              | <b>N = 38</b>                         |                      |
| Uke 26                                                   | 84,8 %                                     | 65,8 %                                | 0,066                |
| Uke 52                                                   | 69,7 %                                     | 60,5 %                                | 0,420                |
| <b>Seponering av immunmodulerende midler<sup>2</sup></b> | <b>N = 60</b>                              | <b>N = 57</b>                         |                      |
| Uke 52                                                   | 30,0 %                                     | 29,8 %                                | 0,983                |
| <b>Fistelremisjon<sup>3</sup></b>                        | <b>N = 15</b>                              | <b>N = 21</b>                         |                      |
| Uke 26                                                   | 46,7 %                                     | 38,1 %                                | 0,608                |
| Uke 52                                                   | 40,0 %                                     | 23,8 %                                | 0,303                |

<sup>1</sup> p-verdi for standard dose *versus* lav dose sammenligning.

|  | <b>Standard dose<br/>40/20 mg<br/>annenhver uke</b> | <b>Lav dose<br/>20/10 mg<br/>annenhver uke</b> | <b>P-verdi<sup>1</sup></b> |
|--|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------|
|--|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------|

<sup>2</sup> Immunsuppressiv behandling kunne bare bli seponert ved eller etter uke 26 ved utprøvers diskresjon hvis pasienten oppfylte kriteriet for klinisk respons

<sup>3</sup> definert som en lukking av alle fistler som ble drenert ved baseline på minst 2 påfølgende post-baseline besøk

Statistisk signifikant økning (forbedring) fra baseline til uke 26 og 52 i Body Mass Index og veksthastighet ble observert for begge behandlingsgrupper.

Statistisk og klinisk signifikant forbedring fra baseline ble også observert i begge behandlingsgrupper for parametre innen livskvalitet (inkludert IMPACT III).

Ett hundre pasienter (n = 100) fra Pediatrisk CD-studien fortsatte i en åpen, langtids-, forlengelsesstudie. Etter 5 år med adalimumab-behandling var 74,0 % (37/50) av de 50 gjenværende pasientene i studien fortsatt i klinisk remisjon, og 92,0 % (46/50) av pasientene fortsatte å ha klinisk respons per PCDAI.

#### *Pediatrisk ulcerøs kolitt*

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet multisenterstudie hos 93 pediatriske pasienter fra 5 til 17 år med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt (Mayo score 6 til 12 med endoskopi subscore på 2 til 3 poeng, bekreftet etter sentral vurdering av endoskopien) som hadde en utilstrekkelig respons eller intoleranse overfor konvensjonell behandling. Omtrent 16 % av pasientene i studien hadde mislykket tidligere anti-TNF-behandling. Pasienter som fikk kortikosteroider ved studiestart kunne gradvis redusere kortikosteroidbehandlingen etter uke 4.

Under studiens induksjonsperiode ble 77 pasienter randomisert 3:2 til dobbeltblindet behandling med adalimumab med induksjonsdose på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1, og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2; eller en induksjonsdose på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0, placebo i uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2. Begge grupper fikk 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) i uke 4 og uke 6. Etter en endring i studiedesign fikk de resterende 16 pasientene som deltok i induksjonsperioden, åpen behandling med adalimumab med induksjonsdose på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1, og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2.

Ved uke 8 ble 62 pasienter som viste klinisk respons iht. Partiell Mayo Score (PMS: definert som en reduksjon i PMS  $\geq$  2 poeng og  $\geq$  30 % fra baseline), randomisert likt til dobbeltblindet vedlikeholdsbehandling med adalimumab med en dose på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke, eller en vedlikeholdsdose på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke. Før en endring i studiedesign ble ytterligere 12 pasienter, som viste klinisk respons iht. PMS, randomisert til å få placebo, men ble ikke inkludert i den bekreftende effektanalysen.

Sykdomsoppblussing ble definert som en økning i PMS på minst 3 poeng (for pasienter med PMS på 0 til 2 ved uke 8), minst 2 poeng (for pasienter med PMS på 3 til 4 ved uke 8), eller minst 1 poeng (for pasienter med PMS på 5 til 6 ved uke 8).

Pasienter som oppfylte kriteriene for sykdomsoppbluss ved eller etter uke 12, ble randomisert for å få en gjentatt induksjonsdose på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) eller en dose på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) og fortsatte med deres respektive vedlikeholdsdose.

#### Effekresultater

De ko-primære endepunktene i studien var klinisk remisjon iht. PMS (definert som PMS  $\leq$  2 og ingen individuell subscore  $>$  1) ved uke 8, og klinisk remisjon iht. FMS (Full Mayo Score) (angitt som en Mayo score  $\leq$  2 og ingen individuell subscore  $>$  1) ved uke 52 hos pasienter som oppnådde klinisk respons iht. PMS ved uke 8.

Kliniske remisjonsrater per PMS ved uke 8 for pasienter i hver av de dobbeltblindede adalimumab-induksjonsgruppene er vist i tabell 26.

**Tabell 26. Klinisk remisjon iht. PMS ved uke 8**

|                  | <b>Adalimumab<sup>a</sup><br/>Maksimalt 160 mg ved uke 0<br/>/ placebo ved uke 1<br/>N = 30</b> | <b>Adalimumab<sup>b,c</sup><br/>Maksimalt 160 mg ved uke 0<br/>og uke 1<br/>N = 47</b> |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Klinisk remisjon | 13/30 (43,3 %)                                                                                  | 28/47 (59,6 %)                                                                         |

<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0, placebo i uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2

<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2

<sup>c</sup> Inkluderer ikke åpen induksjonsdose med adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2

Merknad 1: Begge induksjonsgrupper fikk 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) i uke 4 og uke 6

Merknad 2: Pasienter med manglende verdier i uke 8 ble ansett som ikke å ha oppnådd endepunktet

Hos pasienter som fikk adalimumab maksimale dobbeltblindede vedlikeholdsdoser på 40 mg annenhver uke (0,6 mg/kg) og 40 mg hver uke (0,6 mg/kg) ble klinisk remisjon iht. FMS hos pasienter med respons ved uke 8, klinisk respons iht. FMS (definert som en reduksjon i Mayo score  $\geq 3$  poeng og  $\geq 30$  % fra baseline) hos pasienter med respons ved uke 8, slimhinnetilheling (definert som Mayo endoskopi subscore  $\leq 1$ ) hos pasienter med respons ved uke 8, klinisk remisjon iht. FMS hos pasienter i remisjon ved uke 8, og andelen pasienter i kortikosteroidfri remisjon iht. FMS hos pasienter med respons ved uke 8 vurdert ved uke 52 (tabell 27).

**Tabell 27. Effektrresultater ved 52 uker**

|                                                                  | <b>Adalimumab<sup>a</sup><br/>Maksimalt 40 mg annenhver<br/>uke<br/>N = 31</b> | <b>Adalimumab<sup>b</sup><br/>Maksimalt 40 mg hver uke<br/>N = 31</b> |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Klinisk remisjon hos uke 8 PMS-respondere                        | 9/31 (29,0 %)                                                                  | 14/31 (45,2 %)                                                        |
| Klinisk respons hos uke 8 PMS-respondere                         | 19/31 (61,3 %)                                                                 | 21/31 (67,7 %)                                                        |
| Slimhinnetilheling hos uke 8 PMS-respondere                      | 12/31 (38,7 %)                                                                 | 16/31 (51,6 %)                                                        |
| Klinisk remisjon hos uke 8 PMS-pasienter i remisjon              | 9/21 (42,9 %)                                                                  | 10/22 (45,5 %)                                                        |
| Kortikosteroidfri remisjon hos uke 8 PMS-respondere <sup>c</sup> | 4/13 (30,8 %)                                                                  | 5/16 (31,3 %)                                                         |

<sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke

<sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke

<sup>c</sup> Hos pasienter som samtidig fikk kortikosteroider ved baseline

Merknad: Pasienter med manglende verdier ved uke 52 eller som ble randomisert til å få gjentatt induksjons- eller vedlikeholdsbehandling, ble ansett som ikke-responderende for endepunktene ved uke 52

Andre effektendepunkter inkluderte klinisk respons iht. Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) (definert som en reduksjon i PUCAI  $\geq 20$  poeng fra baseline) og klinisk remisjon iht. PUCAI (definert som PUCAI  $< 10$ ) ved uke 8 og uke 52 (tabell 28).

**Tabell 28. Endepunktresultater iht. PUCAI**

|                                                         | <b>Uke 8</b>                                                                                    |                                                                                        |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                         | <b>Adalimumab<sup>a</sup><br/>Maksimalt 160 mg ved<br/>uke 0 / placebo ved uke 1<br/>N = 30</b> | <b>Adalimumab<sup>b,c</sup><br/>Maksimalt 160 mg ved uke 0<br/>og uke 1<br/>N = 47</b> |
| Klinisk remisjon iht. PUCAI                             | 10/30 (33,3 %)                                                                                  | 22/47 (46,8 %)                                                                         |
| Klinisk respons iht. PUCAI                              | 15/30 (50,0 %)                                                                                  | 32/47 (68,1 %)                                                                         |
|                                                         | <b>Uke 52</b>                                                                                   |                                                                                        |
|                                                         | <b>Adalimumab<sup>d</sup><br/>Maksimalt 40 mg annenhver<br/>uke<br/>N = 31</b>                  | <b>Adalimumab<sup>e</sup><br/>Maksimalt 40 mg hver uke<br/>N = 31</b>                  |
| Klinisk remisjon iht. PUCAI<br>hos uke 8 PMS-respondere | 14/31 (45,2 %)                                                                                  | 18/31 (58,1 %)                                                                         |
| Klinisk respons iht. PUCAI hos<br>uke 8 PMS-respondere  | 18/31 (58,1 %)                                                                                  | 16/31 (51,6 %)                                                                         |

<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0, placebo i uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2

<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1, og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2

<sup>c</sup> Inkluderer ikke åpen induksjonsdoser med adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2

<sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke

<sup>e</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke

Merknad 1: Begge induksjonsgrupper fikk 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) i uke 4 og uke 6

Merknad 2: Pasienter med manglende verdier ved uke 8 ble ansett som ikke å ha oppnådd endepunktene

Merknad 3: Pasienter med manglende verdier ved uke 52 eller som ble randomisert til å få gjentatt induksjons- eller vedlikeholdsbehandling, ble ansett som ikke-responderende for endepunktene ved uke 52

Av de adalimumab-behandlede pasientene som fikk gjentatt induksjonsbehandling i vedlikeholdsperioden, oppnådde 2/6 (33 %) klinisk respons iht. FMS ved uke 52.

### *Livskvalitet*

Kliniske forbedringer av betydning fra baseline ble observert i score fra IMPACT III og Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) for omsorgsperson, for gruppene behandlet med adalimumab.

Kliniske forbedringer (økninger) av betydning fra baseline i veksthastighet ble observert i gruppene behandlet med adalimumab, og kliniske forbedringer (økninger) av betydning fra baseline i Body Mass Index ble observert hos pasienter som fikk høy vedlikeholdsdose på maksimalt 40 mg (0,6 mg/kg) hver uke.

### *Pediatrisk uveitt*

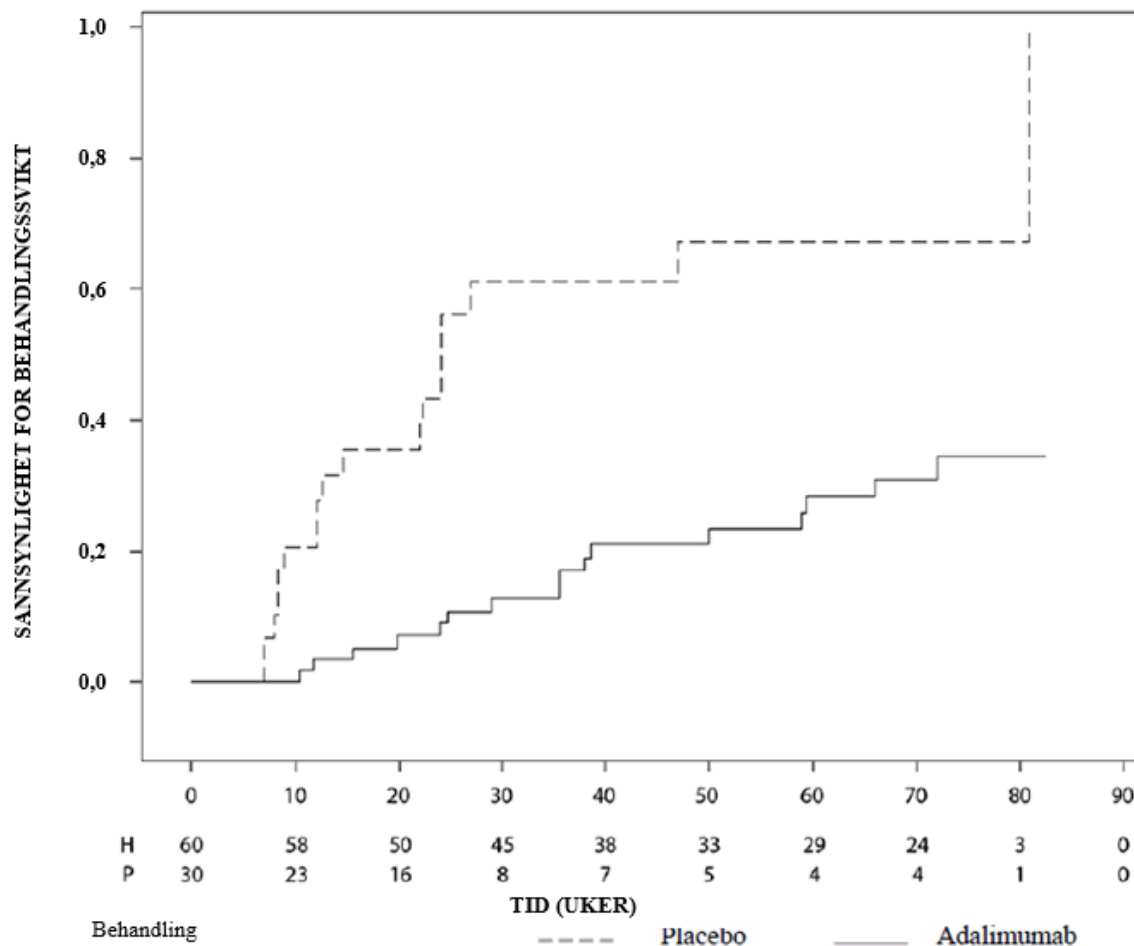
Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 90 pediatriske pasienter mellom 2 og < 18 år med aktiv JIA-assosiert ikke-infeksiøs fremre uveitt, som ikke responderte på behandling etter minst 12 ukers behandling med metotreksat. Pasientene fikk enten placebo eller 20 mg adalimumab (hvis < 30 kg) eller 40 mg adalimumab (hvis ≥ 30 kg) annenhver uke i kombinasjon med deres baselinedose av metotreksat.

Det primære endepunktet var tid til behandlingssvikt. Kriteriene som definerte behandlingssvikt, var forverret eller vedvarende okulær inflammasjon uten forbedring, delvis forbedring med utvikling av vedvarende okulære komorbiditeter eller forverring av okulære komorbiditeter, bruk av samtidige legemidler uten tillatelse, og behandlingspause i en lengre tidsperiode.

## Klinisk respons

Adalimumab forlenget tiden til behandlingssvikt signifikant, sammenlignet med placebo (se figur 2,  $p < 0,0001$  ved log rank test). Median tid til behandlingssvikt var 24,1 uker for pasienter behandlet med placebo. Det var ikke mulig å vurdere median tid til behandlingssvikt for pasienter behandlet med adalimumab, fordi mindre enn halvparten av pasientene opplevde behandlingssvikt. Adalimumab reduserte risikoen for behandlingssvikt signifikant med 75 % i forhold til placebo, som vist ved hazard ratio (HR = 0,25 [95 % KI: 0,12, 0,49]).

**Figur 2. Kaplan-Meier-kurve som viser tid til behandlingssvikt i studien med pediatrik uveitt**



Merknad: P = placebo (antall med risiko); H = adalimumab (antall med risiko).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon og distribusjon

Etter administrering av  $24 \text{ mg/m}^2$  (maksimum 40 mg) subkutant annenhver uke hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) i alderen 4 til 17 år, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state (verdier målt fra uke 20 til 48) på  $5,6 \pm 5,6$  mikrog/ml (102 % CV) for adalimumab uten samtidig bruk av metotreksat og  $10,9 \pm 5,2$  mikrog/ml (47,7 % CV) ved samtidig bruk av metotreksat.

Hos pasienter med polyartikulær JIA i alderen 2 til < 4 år eller fra 4 år og oppover og med kroppsvekt < 15 kg dosert med adalimumab  $24 \text{ mg/m}^2$  var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state  $6,0 \pm 6,1$  mikrog/ml (101 % CV) for adalimumab uten samtidig bruk av metotreksat og  $7,9 \pm 5,6$  mikrog/ml (71,2 % CV) ved samtidig bruk av metotreksat.

Etter administrering av  $24 \text{ mg/m}^2$  (maksimum 40 mg) subkutant annenhver uke hos pasienter med entesittrelatert artritt i alderen 6 til 17 år, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i

serum ved steady-state (verdier målt ved uke 24) på  $8,8 \pm 6,6$  mikrog/ml for adalimumab uten samtidig bruk av metotreksat og  $11,8 \pm 4,3$  mikrog/ml ved samtidig bruk av metotreksat.

Etter subkutan administrering av 0,8 mg/kg (maksimum 40 mg) annenhver uke hos pediatriske pasienter med kronisk plakkpsoriasis, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab ved steady-state ca.  $7,4 \pm 5,8$  mikrog/ml (79 % CV).

Eksposering for adalimumab hos ungdom med HS ble estimert ved å benytte farmakokinetisk populasjonsmodellering og simulering, basert på farmakokinetikk observert på tvers av indikasjoner ved bruk hos andre pediatriske pasienter (pediatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artritt, pediatrisk Crohns sykdom og entesittrelatert artritt). Anbefalt dosering hos ungdom med HS er 40 mg annenhver uke. Siden eksponeringen av adalimumab kan påvirkes av kroppsstørrelse, kan ungdom med høyere kroppsvekt og utilstrekkelig respons ha fordel av å bli behandlet med anbefalt dosering for voksne på 40 mg hver uke.

Hos pediatriske pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom var den åpne adalimumab induksjonsdosen 160/80 mg eller 80/40 mg ved henholdsvis uke 0 og 2 avhengig av en kroppsvekt avskåret ved 40 kg. Ved uke 4 ble pasienter randomisert til vedlikeholdsbehandlingsgrupper 1:1 til enten standard dose (40/20 mg annenhver uke) eller lav dose (20/10 mg annenhver uke) basert på deres kroppsvekt. Gjennomsnittlige ( $\pm$ SD) bunnkonsentrasjoner av adalimumab i serum oppnådd ved uke 4 var  $15,7 \pm 6,6$  mikrog/ml for pasienter  $\geq 40$  kg (160/80 mg) og  $10,6 \pm 6,1$  mikrog/ml for pasienter  $< 40$  kg (80/40 mg).

For pasienter som fortsatte på deres randomiserte behandling, var gjennomsnittlige ( $\pm$ SD) bunnkonsentrasjoner av adalimumab ved uke 52  $9,5 \pm 5,6$  mikrog/ml for gruppen som fikk standard dose og  $3,5 \pm 2,2$  mikrog/ml for gruppen som fikk lav dose. Gjennomsnittlige bunnkonsentrasjoner ble vedlikeholdt hos pasienter som fortsatte på adalimumab behandling annenhver uke i 52 uker. For pasienter som økte dosen fra annenhver uke til ukentlig regime var gjennomsnittlige ( $\pm$ SD) serum konsentrasjoner av adalimumab ved uke 52  $15,3 \pm 11,4$  mikrog/ml (40/20 mg, ukentlig) og  $6,7 \pm 3,5$  mikrog/ml (20/10 mg, ukentlig).

Etter subkutan administrasjon av en dose basert på kroppsvekten på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke til pediatriske pasienter med ulcerøs kolitt, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state  $5,01 \pm 3,28$  mikrog/ml ved uke 52. For pasienter som fikk 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke var gjennomsnittlig ( $\pm$ SD) bunnkonsentrasjon av adalimumab ved steady-state  $15,7 \pm 5,60$  mikrog/ml ved uke 52.

Eksposering for adalimumab hos pediatriske uveittpasienter ble estimert ved å benytte farmakokinetisk populasjonsmodellering og simulering, basert på farmakokinetikk observert på tvers av indikasjoner ved bruk hos andre pediatriske pasienter (pediatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artritt, pediatrisk Crohns sykdom og entesittrelatert artritt). Det foreligger ingen kliniske eksponeringsdata vedrørende bruk av induksjonsdose hos barn  $< 6$  år. De forventede eksponeringene indikerer at i fravær av metotreksat kan en induksjonsdose føre til en initial økning i systemisk eksponering.

#### Eksposering-responsforhold i pediatrisk populasjon

På bakgrunn av data fra kliniske studier hos pasienter med JIA (pJIA og ERA), ble et forhold mellom eksponering og respons etablert mellom plasmakonsentrasjoner og PedACR 50-respons. Den plasmakonsentrasjonen av adalimumab som tilsynelatende gir halvparten av maksimal PedACR 50-respons (EC50) var 3 mikrog/ml (95 % KI: 1-6 mikrog/ml).

Eksposering-responsforhold mellom adalimumabkonsentrasjon og effekt hos pediatriske pasienter med alvorlig kronisk plakkpsoriasis, ble etablert for henholdsvis PASI 75 og PGA klar eller minimal. PASI 75 og PGA klar eller minimal økte med økte adalimumabkonsentrasjoner, begge med lignende tilsynelatende EC50 på omtrent 4,5 mikrog/ml (95 % KI 0,4–47,6 og 1,9–10,5, respektivt).

## Voksne

Etter subkutan administrasjon av en enkeltdose på 40 mg er absorpsjonen og distribusjonen av adalimumab langsom, med maksimale serumkonsentrasjoner etter omkring 5 dager. Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengeligheten for adalimumab estimert fra tre studier etter en enkeltdose på 40 mg gitt subkutan var 64 %. Etter enkeltdoser administrert intravenøst i området 0,25 til 10 mg/kg, var konsentrasjonene proporsjonale med dosen. Etter doser på 0,5 mg/kg (~40 mg) varierte clearance fra 11 til 15 ml/time, distribusjonsvolumet ( $V_{ss}$ ) varierte fra 5 til 6 liter, og den gjennomsnittlige halveringstid ved terminalfase var ca. to uker. Adalimumab-konsentrasjonene i synovialvæsken hos flere pasienter med revmatoid artritt varierte fra 31 til 96 % av konsentrasjonen i serum.

Etter subkutan administrasjon av 40 mg adalimumab annenhver uke hos voksne pasienter med revmatoid artritt (RA), var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon ved steady-state på henholdsvis omkring 5 mikrog/ml (uten samtidig metotreksat) og 8 til 9 mikrog/ml (med samtidig metotreksat). Bunnnivåene av adalimumab i serum ved steady-state økte omtrent proporsjonalt med dosen etter 20, 40 og 80 mg administrert subkutan annenhver uke og hver uke.

Hos voksne pasienter med psoriasis var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon ved steady-state 5 mikrog/ml under monoterapibehandling med 40 mg adalimumab annenhver uke.

Hos voksne pasienter med hidrosadenitt gir en dose på 160 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 80 mg ved uke 2 en bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 7 til 8 mikrog/ml ved uke 2 og uke 4. Gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon i serum ved steady-state fra uke 12 til og med uke 36 var ca. 8 til 10 mikrog/ml under behandling med 40 mg adalimumab hver uke.

Hos pasienter med Crohns sykdom gir en induksjonsdose på 80 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 40 mg adalimumab i uke 2 en bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 5,5 µg/ml under induksjonsperioden. En induksjonsdose på 160 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 80 mg adalimumab i uke 2 ga en bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 12 µg/ml i induksjonsperioden. Gjennomsnittlige bunnnivåer ved steady-state på omtrent 7 mikrog/ml ble observert hos pasienter med Crohns sykdom som fikk en vedlikeholdsdose på 40 mg adalimumab annenhver uke.

En induksjonsdose på 80 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 40 mg adalimumab annenhver uke med start fra uke 1 hos voksne pasienter med uveitt, resulterte i gjennomsnittlige steady-state konsentrasjoner på ca. 8–10 mikrog/ml.

Farmakokinetisk populasjons- og farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering og simulering antar sammenlignbar eksponering og effekt av adalimumab hos pasienter behandlet med 80 mg annenhver uke sammenlignet med 40 mg hver uke (inkludert voksne pasienter med RA, HS, UC, CD eller Ps, ungdom med HS, og pediatriske pasienter  $\geq 40$  kg med CD og UC).

## Eliminasjon

Farmakokinetiske populasjonsanalyser med data fra over 1300 RA-pasienter viste en tendens mot høyere tilsynelatende clearance av adalimumab med økende kroppsvekt. Etter korrigering for vektforskjeller, syntes kjønn og alder å ha minimal effekt på clearance av adalimumab. Serumnivåene av fritt adalimumab (ikke bundet til antistoffer mot adalimumab, AAA) ble observert å være lavere hos pasienter med målbart AAA.

## Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Adalimumab har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på toksisitetstester etter enkeltdosering, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller gentoksisitet.

En studie på embryoføtal utviklingstoksitet og perinatal utvikling som ble utført på cynomolgus-aper ved 0, 30 og 100 mg/kg (917 aper/gruppe) viste ingen tegn til fosterskader som skyldtes adalimumab. Verken karsinogenitetsstudier eller en standardutredning av fertilitet og postnatal toksitet er gjennomført med adalimumab på grunn av mangel på egnede modeller på antistoff med begrenset kryss-reaktivitet til TNF fra gnagere, samt utvikling av nøytraliserende antistoffer hos gnagere.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpesoffer**

L-histidin  
L-histidinhydrokloridmonohydrat  
Sukrose  
Edetatdinatriumdihydrat  
L-metionin  
Polysorbat 80  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Et enkelt Amsparity-hetteglass kan oppbevares ved høyst 30 °C for en periode på opptil 30 dager. Hetteglasset må beskyttes mot lys, og kastes hvis det ikke brukes innen 30 dager.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Amsparity 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i endose hetteglass (type I-glass) med gummipropp, aluminiumskapsel og forsegling.

1 pakke med 2 esker som hver inneholder:

1 hetteglass (0,8 ml steril oppløsning), 1 tom steril injeksjonssprøyte, 1 kanyle, 1 hetteglassadapter og 2 spritservietter.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1415/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. februar 2020  
Dato for siste fornyelse: 19. september 2024

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Amsparity 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
Amsparity 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Amsparity 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver 0,8 ml endose ferdigfylt sprøyte inneholder 40 mg adalimumab.

Amsparity 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Hver 0,8 ml endose ferdigfylt penn inneholder 40 mg adalimumab.

Adalimumab er et rekombinant humant monoklonalt antistoff produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Amsparity 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 0,16 mg polysorbat 80 i hver 0,8 ml endose ferdigfylt sprøyte og endose ferdigfylt penn, som tilsvarer 0,2 mg/ml polysorbat 80.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Klar, fargeløs til svært lys brun oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Revmatoid artritt

Amsparity i kombinasjon med metotreksat er indisert til:

- behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter når responsen på sykdomsmodifiserende antireumatiske legemidler inkludert metotreksat ikke har vært tilstrekkelig.
- behandling av alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt hos voksne som ikke tidligere er behandlet med metotreksat.

Amsparity kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller når behandling med metotreksat ikke er egnet.

Gitt i kombinasjon med metotreksat har adalimumab vist seg å redusere progresjonshastighet av leddskade, målt ved røntgenundersøkelser, og å forbedre fysisk funksjon.juvenil idiopatisk artritt

*Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt*

Amsparity i kombinasjon med metotreksat er indisert til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos pasienter over 2 år, som har respondert utilstrekkelig på et eller flere

sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Amsparity kan gis som monoterapi i tilfelle intoleranse mot metotreksat, eller når fortsettelse av behandling med metotreksat ikke er hensiktsmessig (for effekt ved monoterapi, se pkt. 5.1). Adalimumab er ikke studert hos pasienter under 2 år.

#### *Entesittrelatert artritt*

Amsparity er indisert til behandling av aktiv entesittrelatert artritt hos pasienter over 6 år, som har respondert utilstrekkelig på eller som er intolerante overfor konvensjonell behandling (se pkt. 5.1).

#### Aksial spondylartritt

##### *Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)*

Amsparity er indisert til behandling av voksne med alvorlig aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), og som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling.

##### *Aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt*

Amsparity er indisert til behandling av voksne med alvorlig aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, men med objektive tegn på inflammasjon vist ved økt CRP og/eller MR, som har respondert utilstrekkelig eller er intolerante overfor ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

#### Psoriasisartritt

Amsparity er indisert til behandling av aktiv og progredierende psoriasisartritt hos voksne når responsen på tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler ikke har vært tilfredsstillende. Adalimumab har vist å redusere progresjonshastighet av perifer leddskade, målt ved røntgen, hos pasienter med polyartikulære, symmetriske undergrupper av sykdommen (se pkt. 5.1) og å forbedre fysisk funksjon.

#### Psoriasis

Amsparity er indisert til behandling av moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos voksne pasienter som er kandidater for systemisk behandling.

#### Pediatrik plakkpsoriasis

Amsparity er indisert til behandling av alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos barn og ungdom over 4 år, som har respondert utilstrekkelig på eller som er uegnede kandidater for topikal behandling og lysbehandling.

#### Hidradenitis suppurativa (HS)

Amsparity er indisert til behandling av aktiv moderat til alvorlig hidrosadenitt (svettekjertelbetennelse) hos voksne og ungdom over 12 år, som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell systemisk behandling av HS (se pkt. 5.1 og 5.2).

#### Crohns sykdom

Amsparity er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom hos voksne pasienter som ikke har respondert på en fullstendig og adekvat behandling med kortikosteroid og/eller immunsuppressivt legemiddel, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slik behandling.

### Pediatrisk Crohns sykdom

Amsparity er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom hos pediatriske pasienter (over 6 år), som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling inkludert primær ernæringsterapi og et kortikosteroid og/eller et immunmodulerende legemiddel, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger.

### Ulcerøs kolitt

Amsparity er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos voksne pasienter som har hatt utilstrekkelig respons på konvensjonell behandling inklusive kortikosteroider og 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA), eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger.

### Pediatrisk ulcerøs kolitt

Amsparity er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos pediatriske pasienter (over 6 år) som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling inkludert kortikosteroider og/eller 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA), eller som ikke tolererer eller har medisinske kontraindikasjoner mot slike behandlinger.

### Uveitt

Amsparity er indisert til behandling av ikke-infeksiøs intermediær, posterior og panuveitt hos voksne pasienter som har utilstrekkelig respons på kortikosteroider, hos pasienter med behov for kortikosteroid-sparende midler eller hos pasienter der behandling med kortikosteroid ikke er egnet.

### Pediatrisk uveitt

Amsparity er indisert til behandling av pediatrisk kronisk ikke-infeksiøs fremre uveitt hos pasienter over 2 år, som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor konvensjonell behandling, eller der konvensjonell behandling ikke er hensiktsmessig.

## **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandling med Amsparity bør startes opp og overvåkes av spesialistlege med erfaring i diagnostikk og behandling av tilstander der Amsparity er indisert. Oftalmologer rådes til å konsultere en passende spesialist før oppstart av behandling med Amsparity (se pkt. 4.4). Pasienter som behandles med Amsparity bør gis et pasientkort med sikkerhetsinformasjon.

Med nødvendig opplæring kan pasientene selv injisere Amsparity dersom legen mener det er forsvarlig, og med nødvendig medisinsk oppfølging.

Under behandling med Amsparity bør annen samtidig terapi (f.eks. kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler) være optimalisert.

### Dosering

#### *Revmatoid artritt*

Anbefalt dose av Amsparity til voksne pasienter med revmatoid artritt er en enkeltdose 40 mg adalimumab gitt som subkutan injeksjon annenhver uke. Det bør fortsettes med metotreksat under behandling med Amsparity.

Glukokortikoider, salisylater, ikke-steroid antiinflammatoriske midler eller smertestillende midler kan fortsatt gis under behandling med Amsparity. Når det gjelder kombinasjon med andre sykdomsmodifiserende legemidler enn metotreksat se pkt. 4.4 og 5.1.

Ved monoterapi, kan noen pasienter som opplever en reduksjon i respons på Amsparity 40 mg annenhver uke ha nytte av en økning i dosering til 40 mg adalimumab hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Tilgjengelig data tyder på at klinisk respons vanligvis oppnås innen 12 ukers behandling. Videre behandling av en pasient som ikke har respondert innen denne perioden bør overveies.

Amsparity kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

### Doseopphold

Et doseopphold kan være nødvendig, for eksempel før operasjon eller hvis alvorlige infeksjoner oppstår. Tilgjengelig data antyder at administrering på nytt med adalimumab etter et opphold på 70 dager eller lenger vil føre til samme klinisk respons og sikkerhetsprofil som før oppholdet.

*Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt og psoriasisartritt*

Anbefalt dose av Amsparity til pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt og psoriasisartritt er en enkeltdose 40 mg adalimumab gitt som subkutan injeksjon annenhver uke.

Tilgjengelig data antyder at klinisk respons vanligvis oppnås innen 12 ukers behandling. Videre behandling av en pasient som ikke har respondert innen denne perioden bør overveies.

### *Psoriasis*

Anbefalt startdose av Amsparity til voksne pasienter er 80 mg gitt subkutan etterfulgt av 40 mg subkutan etter en uke, og deretter 40 mg annenhver uke.

Videre behandling utover 16 uker bør nøye overveies hos pasienter som ikke responderer innen denne perioden.

Utover 16 uker, kan pasienter med utilstrekkelig respons på Amsparity 40 mg annenhver uke ha nytte av en økning i dosering til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. Nytt og risiko ved fortsatt ukentlig behandling med 40 mg eller 80 mg annenhver uke bør revurderes nøye hos en pasient med en utilstrekkelig respons etter økningen i dosering (se pkt. 5.1). Dersom tilstrekkelig respons oppnås med 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke, kan doseringen deretter reduseres til 40 mg annenhver uke.

Amsparity kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

### *Hidrosadenitt*

Anbefalt dosering av Amsparity hos voksne pasienter med hidrosadenitt (HS) er 160 mg initialt ved dag 1 (dosen kan gis som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller som to 40 mg injeksjoner per dag på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg to uker senere ved dag 15 (gitt som to 40 mg injeksjoner på en dag). To uker senere (dag 29) fortsettes behandlingen med én dose på 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke (gitt som to 40 mg injeksjoner på en dag). Behandling med antibiotika kan fortsette under behandling med Amsparity om nødvendig. Det anbefales at pasienten bruker en topikal antiseptisk vask på sine HS sår daglig under behandling med Amsparity.

Videre behandling utover 12 uker bør nøye overveies hos pasienter uten forbedring i løpet av denne perioden.

Skulle det være nødvendig å avbryte behandlingen, kan ukentlig behandling med 40 mg Amsparity eller 80 mg annenhver uke startes igjen (se pkt. 5.1).

Nytte og risiko ved videre langvarig behandling bør evalueres regelmessig (se pkt. 5.1).

Amsparity kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

#### *Crohns sykdom*

Anbefalt induksjonsregime med Amsparity hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom er 80 mg initialt (ved uke 0) etterfulgt av 40 mg ved uke 2. Dersom det er behov for en raskere behandlingsrespons kan et regime med 160 mg ved uke 0 (gitt som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller to 40 mg injeksjoner per dag på to påfølgende dager), og etterfulgt av 80 mg i uke 2 (gitt som to 40 mg injeksjoner på en dag), brukes med viten om at risikoen for bivirkninger er høyere under induksjonen.

Etter induksjon er anbefalt dose 40 mg annenhver uke via subkutan injeksjon. Hvis en pasient har seponert Amsparity og sykdomstegn og symptomer kommer tilbake, kan Amsparity reintroduseres. Det er lite erfaring med reintroduksjon av Amsparity mer enn 8 uker etter forrige dose.

I løpet av vedlikeholdsbehandling kan kortikosteroider gradvis seponeres i henhold til kliniske retningslinjer.

Enkelte pasienter som opplever en reduksjon i respons på Amsparity 40 mg annenhver uke, kan ha nytte av en økning i dosering til 40 mg Amsparity hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Noen pasienter som ikke responderer innen uke 4 kan ha nytte av fortsatt behandling til og med uke 12. Fortsatt behandling bør nøye revurderes hos en pasient som ikke har respondert innen denne tidsperioden.

Amsparity kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

#### *Ulcerøs kolitt*

Anbefalt induksjonsregime med Amsparity hos voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt er 160 mg ved uke 0 (gitt som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller som to 40 mg injeksjoner per dag på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg ved uke 2 (gitt som to 40 mg injeksjoner på en dag). Etter induksjon er anbefalt dose 40 mg annenhver uke via subkutan injeksjon.

I løpet av vedlikeholdsbehandling kan kortikosteroider gradvis seponeres i henhold til kliniske retningslinjer.

Enkelte pasienter som opplever en reduksjon i respons på Amsparity 40 mg annenhver uke, kan ha nytte av en økning i dosering til 40 mg Amsparity hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Tilgjengelig data antyder at klinisk respons vanligvis oppnås innen 2–8 ukers behandling. Behandling med Amsparity bør ikke fortsette hos pasienter som ikke responderer i løpet av denne tiden.

Amsparity kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

## *Uveitt*

Anbefalt startdose av Amsparity til voksne pasienter med uveitt er 80 mg etterfulgt av 40 mg etter en uke, og deretter 40 mg annenhver uke. Det er begrenset erfaring med oppstart av behandling med Amsparity alene. Behandling med Amsparity kan startes i kombinasjon med kortikosteroider og/eller med andre ikke-biologiske immunmodulerende midler. To uker etter oppstart av behandling med Amsparity kan samtidig behandling med kortikosteroider trappes ned i henhold til klinisk praksis.

Det anbefales at nytte og risiko ved varig langtidsbehandling vurderes årlig (se pkt. 5.1).

Amsparity kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

### Spesielle populasjoner

#### Eldre

Det er ikke nødvendig med justering av dosen.

#### Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

Adalimumab er ikke undersøkt hos disse pasientpopulasjonene. Ingen doseanbefaling kan gis.

#### Pediatrisk populasjon

#### *Juvenil idiopatisk artritt*

##### Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt fra 2 års alder

Anbefalt dose av Amsparity til pasienter over 2 år med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt er basert på kroppsvekt (tabell 1). Amsparity administreres som subkutan injeksjon annenhver uke.

**Tabell 1. Amsparity-dosering for pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt**

| <b>Kroppsvekt</b> | <b>Dosering</b>     |
|-------------------|---------------------|
| 10 kg til < 30 kg | 20 mg annenhver uke |
| ≥ 30 kg           | 40 mg annenhver uke |

Tilgjengelig data antyder at klinisk respons oppnås vanligvis innen 12 uker. Fortsettelse av behandlingen hos pasienter som ikke responderer innen denne perioden, bør vurderes nøye.

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos pasienter under 2 år ved denne indikasjonen.

Amsparity kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

#### Entesittrelatert artritt

Anbefalt dose av Amsparity til pasienter med entesittrelatert artritt over 6 år er basert på kroppsvekt (tabell 2). Amsparity administreres som subkutan injeksjon annenhver uke.

**Tabell 2. Amsparity-dosering for pasienter med entesittrelatert artritt**

| <b>Kroppsvekt</b> | <b>Dosering</b>     |
|-------------------|---------------------|
| 15 kg til < 30 kg | 20 mg annenhver uke |
| ≥ 30 kg           | 40 mg annenhver uke |

Adalimumab er ikke undersøkt hos pasienter under 6 år med entesittrelatert artritt.

Amsparity kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

#### *Psoriasisartritt og aksial spondylartritt inkludert ankyloserende spondylitt*

Det er ikke relevant å bruke adalimumab i den pediatriske populasjonen ved indikasjonene ankyloserende spondylitt og psoriasisartritt.

#### *Pediatrisk plakkpsoriasis*

Den anbefalte Amsparity-doseringen for pasienter fra 4 til 17 år med plakkpsoriasis er basert på kroppsvekt (tabell 3). Amsparity administreres som subkutan injeksjon.

**Tabell 3. Amsparity-dosering for pediatriske pasienter med plakkpsoriasis**

| <b>Kroppsvekt</b> | <b>Dosering</b>                                                                        |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 15 kg til < 30 kg | Startdose på 20 mg, etterfulgt av 20 mg gitt annenhver uke fra én uke etter startdosen |
| ≥ 30 kg           | Startdose på 40 mg, etterfulgt av 40 mg gitt annenhver uke fra én uke etter startdosen |

Fortsatt behandling utover 16 uker bør vurderes nøye hos en pasient som ikke responderer innen denne tidsperioden.

Hvis re-behandling med Amsparity er indisert, bør doseringsanbefalinger overfor følges.

Sikkerhet ved bruk av adalimumab hos pediatriske pasienter med plakkpsoriasis er undersøkt i gjennomsnittlig 13 måneder.

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 4 år ved denne indikasjonen.

Amsparity kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

#### *Hidrosadenitt hos ungdom (over 12 år, kroppsvekt på minst 30 kg)*

Det finnes ingen kliniske studier med adalimumab hos ungdom med HS. Doseringen av adalimumab hos disse pasientene har blitt bestemt fra farmakokinetisk modellering og simulering (se pkt. 5.2).

Anbefalt dosering av Amsparity er 80 mg ved uke 0, etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra uke 1 via subkutan injeksjon.

Hos ungdom med utilstrekkelig respons på Amsparity 40 mg annenhver uke, kan en økning i dosering til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke vurderes.

Behandling med antibiotika kan fortsette under behandling med Amsparity om nødvendig. Det anbefales at pasienten bruker en topikal antiseptisk vask på sine HS sår daglig under behandling med Amsparity.

Videre behandling utover 12 uker bør nøye overveies hos pasienter uten forbedring i løpet av denne perioden.

Skulle det være nødvendig å avbryte behandlingen, kan behandling med Amsparity startes igjen etter behov.

Nytte og risiko ved videre langvarig behandling bør evalueres regelmessig (se data for voksne i pkt. 5.1).

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 12 år ved denne indikasjonen.

Amsparity kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

#### *Pediatrisk Crohns sykdom*

Anbefalt dose av Amsparity for pasienter fra 6 til 17 år med Crohns sykdom er basert på kroppsvekt (tabell 4). Amsparity administreres som subkutan injeksjon.

**Tabell 4. Amsparity-dosering for pediatriske pasienter med Crohns sykdom**

| Kroppsvekt | Startdose                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Vedlikeholdsdose fra uke 4 |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| < 40 kg    | <ul style="list-style-type: none"><li>40 mg ved uke 0 og 20 mg ved uke 2</li></ul> <p>Dersom det er behov for raskere respons på behandlingen og med viten om at bivirkningsrisiko kan være høyere ved bruk av høyere startdose, kan følgende dosering benyttes:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2</li></ul>  | 20 mg annenhver uke        |
| ≥ 40 kg    | <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2</li></ul> <p>Dersom det er behov for raskere respons på behandlingen og med viten om at bivirkningsrisiko kan være høyere ved bruk av høyere startdose, kan følgende dosering benyttes:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2</li></ul> | 40 mg annenhver uke        |

Pasienter som opplever utilstrekkelig respons kan ha nytte av en økning i dosering:

- < 40 kg: 20 mg hver uke
- ≥ 40 kg: 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke

Fortsettelse av behandlingen hos pasienter som ikke responderer innen uke 12, bør vurderes nøye.

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 6 år ved denne indikasjonen.

Amsparity kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

#### *Pediatrisk ulcerøs kolitt*

Anbefalt dose av Amsparity for pasienter fra 6 til 17 år med ulcerøs kolitt er basert på kroppsvekt (tabell 5). Amsparity administreres som subkutan injeksjon.

**Tabell 5. Amsparity-dosering for pediatriske pasienter med ulcerøs kolitt**

| Pasientvekt | Startdose                                                                                                                                                                                                                                    | Vedlikeholdsdose fra uke 4* |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| < 40 kg     | <ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg ved uke 0 (gitt som to 40 mg injeksjoner på én dag) og</li> <li>40 mg ved uke 2 (gitt som én 40 mg injeksjon)</li> </ul>                                                                        | 40 mg annenhver uke         |
| ≥ 40 kg     | <ul style="list-style-type: none"> <li>160 mg ved uke 0 (gitt som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager) og</li> <li>80 mg ved uke 2 (gitt som to 40 mg injeksjoner på én dag)</li> </ul> | 80 mg annenhver uke         |

\* Pediatriske pasienter som fyller 18 år mens de bruker Amsparity, bør fortsette sin foreskrevne vedlikeholdsdose.

Videre behandling utover 8 uker bør vurderes nøye hos pasienter som ikke viser tegn til respons innen denne tidsperioden.

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 6 år ved denne indikasjonen.

Amsparity kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

#### *Pediatrisk uveitt*

Anbefalt dose av Amsparity for pediatriske pasienter med uveitt over 2 år er basert på kroppsvekt (tabell 6). Amsparity administreres som subkutan injeksjon.

Det foreligger ikke erfaring med behandling av pediatrisk uveitt med adalimumab uten samtidig behandling med metotreksat.

**Tabell 6. Amsparity-dosering for pediatriske pasienter med uveitt**

| Kroppsvekt | Dosering                                          |
|------------|---------------------------------------------------|
| < 30 kg    | 20 mg annenhver uke i kombinasjon med metotreksat |
| ≥ 30 kg    | 40 mg annenhver uke i kombinasjon med metotreksat |

Når behandling med Amsparity startes opp, kan en induksjonsdose på 40 mg for pasienter < 30 kg eller 80 mg for pasienter ≥ 30 kg administreres én uke før oppstart av vedlikeholdsbehandling. Det foreligger ingen kliniske data vedrørende bruk av en induksjonsdose av Amsparity hos barn < 6 år (se pkt. 5.2).

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 2 år ved denne indikasjonen.

Det anbefales at nytte og risiko ved fortsettelse av langtidsbehandling vurderes årlig (se pkt. 5.1).

Amsparity kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

#### Administrasjonsmåte

Amsparity administreres ved subkutan injeksjon. Fullstendig bruksanvisning for riktig bruk finnes i pakningsvedlegget.

Amsparity er tilgjengelig i andre styrker og formuleringer.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv tuberkulose eller annen alvorlig infeksjon som sepsis, og opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.4).

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

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer for det administrerte legemidlet protokollføres.

#### Infeksjoner

Pasienter som behandles med TNF-antagonister er mer mottagelige for alvorlige infeksjoner. Nedsatt lungefunksjon kan øke risikoen for å utvikle infeksjoner. Derfor må pasienter overvåkes nøye med henblikk på mulige infeksjoner – deriblant tuberkulose – før, under og etter behandling med Amsparity. Da eliminering av adalimumab kan ta opptil fire måneder, bør overvåking fortsette ut denne perioden.

Behandling med Amsparity bør ikke startes opp hos pasienter med aktive infeksjoner, inkludert kroniske eller lokaliserte infeksjoner, før infeksjonene er under kontroll. Hos pasienter som har vært utsatt for tuberkulose eller har reist i områder hvor det er høy risiko for tuberkulose eller endemiske mykoser, som histoplasmose, koksidioidomykose eller blastomykose, skal nytte og risiko ved behandling med Amsparity avveies før start av behandlingen (se *Andre opportunistiske infeksjoner*).

Pasienter som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandling med Amsparity bør overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisering. Dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis, bør behandling med Amsparity seponeres og passende behandling med antimikrobielle eller antimykotiske legemidler bør startes inntil infeksjonen er under kontroll. Legen bør utvise varsomhet når det vurderes å bruke Amsparity hos pasienter som har hatt gjentatte infeksjoner eller som har underliggende lidelser som predisponerer for infeksjoner, inkludert samtidig bruk av immunsuppressive legemidler.

#### *Alvorlige infeksjoner*

Alvorlige infeksjoner, inkludert sepsis, pga. bakterielle, mykobakterielle, invasive sopp-, parasitt-, virus- og andre opportunistiske infeksjoner som listeriose, legionellose og pneumocystose, er rapportert hos pasienter som behandles med adalimumab.

Andre alvorlige infeksjoner inklusive pneumoni, pyelonefritt, septisk artritt og septikemi er sett i kliniske studier. Sykehusinnleggelse eller fatale følger assosiert med infeksjoner er rapportert.

#### *Tuberkulose*

Det er rapportert tilfeller av tuberkulose, inkludert reaktivering og nyoppstått tuberkulose, hos pasienter som behandles med adalimumab. Rapporter inkluderte tilfeller av pulmonær og ekstrapulmonær (dvs. disseminert) tuberkulose.

Alle pasienter må vurderes med henblikk på både aktiv eller inaktiv ('latent') tuberkuløs infeksjon før behandling med Amsparity startes opp. Evalueringen bør omfatte en detaljert medisinsk vurdering av

pasientenes tidligere historie med tuberkulose eller mulig tidligere eksponering for mennesker med aktiv tuberkulose samt tidligere og/eller pågående immunsuppressiv behandling. Passende screeningtester (dvs. tuberkulin hudprøve og thoraxrøntgen) bør gjennomføres hos alle pasienter (nasjonale anbefalinger kan brukes). Det anbefales at disse testene og testresultatene registreres i pasientkortet. Forskrivende leger bør være oppmerksom på risikoen for falske negative resultater av tuberkulintest, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller har immunsvikt.

Behandling med Amsparity skal ikke startes opp dersom det diagnostiseres aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3).

I alle situasjoner som er beskrevet under, bør behandlingens nytte-/risikoforhold vurderes nøye.

Hvis latent tuberkulose mistenkes, bør lege som er ekspert på tuberkulose konsulteres.

Hvis latent tuberkulose er diagnostisert, må passende anti-tuberkulose profylaksebehandling startes før behandling med Amsparity begynner, og i samsvar med lokale retningslinjer.

Bruk av anti-tuberkulose profylaksebehandling bør også vurderes før start av behandling med Amsparity hos pasienter med flere eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose til tross for en negativ tuberkulostest, og hos pasienter med en tidligere historie med latent eller aktiv tuberkulose hvor tilstrekkelig behandling ikke kan bekreftes.

Tilfeller av reaktivert tuberkulose har forekommet hos pasienter behandlet med adalimumab til tross for tuberkulose profylaksebehandling. Noen pasienter med vellykket behandling for aktiv tuberkulose, har igjen utviklet tuberkulose under behandling med adalimumab.

Pasienter bør instrueres til å oppsøke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn/symptomer som tyder på tuberkuløs infeksjon (f.eks. vedvarende hoste, vekttap, lavgradig feber, slapphet) under eller etter behandling med Amsparity.

#### *Andre opportunistiske infeksjoner*

Opportunistiske infeksjoner, inkludert invasive soppinfeksjoner er observert hos pasienter som behandles med adalimumab. Disse infeksjonene har ikke konsekvent blitt gjenkjent hos pasienter som tar TNF-antagonister, noe som har ført til forsinkelser av hensiktsmessig behandling, noen ganger med fatale følger.

Hos pasienter som utvikler symptomer som feber, malaise, vekttap, svette, hoste, dyspné og/eller lungeinfiltrat eller andre alvorlige systemiske sykdommer med eller uten samtidig sjokk bør en invasiv soppinfeksjon mistenkes og behandling med Amsparity avbrytes omgående. Diagnostisering og håndtering av empirisk behandling med antimykotika hos disse pasientene, bør skje i samråd med en lege som har erfaring med å behandle pasienter med invasive soppinfeksjoner.

#### Reaktivering av hepatitt B

Reaktivering av hepatitt B har forekommet hos pasienter som behandles med TNF-antagonister inklusive adalimumab, og som er kroniske bærere av viruset og (dvs. overflateantigen-positive). Noen tilfeller var fatale. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av Amsparity-behandling. For pasienter som testes positiv for hepatitt B-infeksjon, anbefales det å konsultere en lege med ekspertise på behandling av hepatitt B.

HBV-bærere som krever behandling med Amsparity bør overvåkes nøye med hensyn på sykdomstegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandlingen og flere måneder etter avsluttet behandling. Tilstrekkelig data om behandling av pasienter som er HBV-bærere med antiviralterapi for å forebygge HBV-reaktivering, samtidig med TNF-antagonistterapi, er ikke tilgjengelig. Amsparity bør seponeres hos pasienter som utvikler HBV-reaktivering og effektiv antiviralterapi med passende støttebehandling bør startes.

## Nevrologiske hendelser

TNF-antagonister, også adalimumab, er i sjeldne tilfeller satt i sammenheng med oppblussing eller forverring av kliniske symptomer og/eller radiografisk indikasjon på demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet, inkludert multipel sklerose og optikusneuritt, og perifer demyeliniserende sykdom, inkludert Guillain-Barré syndrom. Forskrivende lege bør utvise varsomhet når Amsparity vurderes til pasienter med tidligere eksisterende eller nylig oppståtte demyeliniserende sykdommer i det sentrale eller perifere nervesystemet. Seponering av Amsparity bør vurderes dersom noen av disse sykdommene utvikles. Det er en kjent sammenheng mellom intermediaær uveitt og demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet. Nevrologisk undersøkelse bør gjennomføres hos pasienter med ikke-infeksiøs intermediaær uveitt før oppstart av behandling med Amsparity og regelmessig under behandlingen, for å sjekke for pre-eksisterende eller utviklende demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet.

## Allergiske reaksjoner

Alvorlige allergiske reaksjoner forbundet med adalimumab var sjelden i kliniske studier. Ikke-alvorlige allergiske reaksjoner forbundet med adalimumab var mindre vanlige i kliniske studier. Rapporter om alvorlige allergiske reaksjoner, inkludert anafylaksi, har blitt mottatt etter administrasjon av adalimumab. Hvis det oppstår anafylaktiske reaksjoner eller annen alvorlig allergisk reaksjon, må administreringen av Amsparity seponeres umiddelbart og nødvendig behandling initieres.

## Immunsuppresjon

I en studie med 64 pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med adalimumab, ble det ikke funnet bevis for nedsettelse av forsinket hypersensitivitet, nedsettelse av immunglobulinnivåer eller forandring av telte effektor T-, B-, NK-celler, monocytter/makrofager og nøytrofiler.

## Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

I kontrollerte kliniske studier med TNF-antagonister ble det observert flere tilfeller med maligniteter inkludert lymfom hos pasienter behandlet med TNF-antagonister sammenlignet med pasienter i kontrollgruppen. Forekomsten var likevel lav. Etter markedsføring er tilfeller med leukemi hos pasienter som ble behandlet med en TNF-antagonist, rapportert. Pasienter med revmatoid artritt med langvarig, svært aktiv, inflammatorisk sykdom har økt risiko for lymfomer og leukemi. Dette kompliserer estimering av risiko. Med nåværende kunnskap kan det ikke utelukkes at pasienter som behandles med TNF-antagonister har en mulig risiko for utvikling av lymfomer, leukemi og andre maligniteter.

Etter markedsføring har det blitt rapportert om maligniteter, noen fatale, hos barn, ungdom og unge voksne (opptil 22 år) som ble behandlet med TNF-antagonister, inkludert adalimumab (start av behandling  $\leq$  18 år). Omtrent halvparten av tilfellene var lymfomer. Andre tilfeller representerte forskjellige maligniteter og inkluderte sjeldne maligniteter som vanligvis er assosiert med immunsuppresjon. Risiko for utvikling av maligniteter hos barn og ungdom som er behandlet med TNF-antagonister, kan ikke utelukkes.

Sjeldne tilfeller av hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter behandlet med adalimumab er sett etter markedsføring. Denne sjeldne typen T-cellelymfom har en meget aggressiv sykdomsprogresjon og er vanligvis fatal. Noen av tilfellene med hepatosplenisk T-cellelymfom med adalimumab har skjedd hos unge voksne som samtidig ble behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin for inflammatorisk tarmsykdom. Den potensielle risikoen ved samtidig bruk av azatioprin eller 6-merkaptopurin og adalimumab bør vurderes nøye. Man kan ikke utelukke en risiko for å utvikle hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter som behandles med Amsparity (se pkt. 4.8).

Det er ikke utført studier som inkluderer pasienter med tidligere malignitet eller hos pasienter som fortsetter med behandling av adalimumab etter utvikling av malignitet. Ekstra varsomhet bør derfor utvises når behandling med adalimumab vurderes hos disse pasientene (se pkt. 4.8).

Alle pasienter, særlig de med en tidligere omfattende immunsuppressiv behandling eller psoriasis pasienter med en tidligere PUVA-behandling bør undersøkes for tilstedeværelse av ikke-melanom hudkreft før og under behandling med Amsparity. Melanom og merkelcellekarsinom har også blitt rapportert hos pasienter behandlet med TNF-antagonister, inkludert adalimumab (se pkt. 4.8).

I en klinisk studie som undersøkte bruken av en annen TNF-antagonist, infliksimab, hos pasienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), ble flere maligniteter, mest i lungene eller hode og nakke, rapportert hos pasienter som fikk infliksimab sammenlignet med kontrollgruppen. Alle pasientene var tidligere storrykere. Derfor skal forsiktighet utvises når en TNF-antagonist brukes hos KOLS-pasienter, og hos pasienter som pga. storryking har økt risiko for malignitet.

Basert på nåværende data er det ikke kjent om adalimumabbehandling påvirker risikoen for å utvikle dysplasi eller tykktarmskreft. Alle pasienter med ulcerøs kolitt som har økt risiko for dysplasi eller kolonkarsinom (for eksempel pasienter med langvarig ulcerøs kolitt eller primær skleroserende kolangitt), eller som har en forhistorie med dysplasi eller kolonkarsinom, bør regelmessig screenes for dysplasi før terapi initieres og gjennom hele sykdomsforløpet. Denne evalueringen skal omfatte koloskopi og biopsi etter lokale anbefalinger.

#### Hematologiske reaksjoner

Sjeldne tilfeller av pancytopeni inkludert aplastisk anemi er rapportert med TNF-antagonister. Bivirkninger i form av hematologiske reaksjoner, inkludert klinisk signifikant cytopeni (f. eks. trombocytopeni, leukopeni) er rapportert ved bruk av adalimumab. Alle pasienter bør rådes til øyeblikkelig å søke medisinsk hjelp hvis de utvikler tegn og symptomer på bloddyskrasier (f. eks. vedvarende feber, bloduttredelser, blødninger, blekhet) under behandling med Amsparity. Seponering av behandling med Amsparity bør vurderes hos pasienter med bekreftet signifikante hematologiske abnormaliteter.

#### Vaksinasjoner

Like antistoffresponser på standard 23-valent pneumokokkvaksinasjon og influensatrivalent-virusvaksinasjon ble observert i en studie med 226 voksne pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med adalimumab eller placebo. Ingen data om sekundær overføring av infeksjon med levende vaksiner hos pasienter som får adalimumab er tilgjengelig.

Det anbefales, hvis mulig, at pediatrike pasienter vaksineres i tråd med gjeldende vaksinasjonsveiledninger før behandling med adalimumab startes.

Pasienter som behandles med adalimumab, kan få samtidige vaksinasjoner, med unntak av levende vaksiner. Administrasjon av levende vaksiner (f.eks. BCG-vaksine) på spedbarn eksponert for adalimumab intrauterint anbefales ikke før 5 måneder etter morens siste injeksjon med adalimumab under graviditeten.

#### Kongestiv hjertesvikt

I en klinisk studie med en annen TNF-antagonist er det observert forverret kongestiv hjertesvikt og økt mortalitet på grunn av kongestiv hjertesvikt. Tilfeller med forverret kongestiv hjertesvikt er også rapportert hos pasienter som fikk adalimumab. Det bør utvises varsomhet ved bruk av Amsparity hos pasienter med lett hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Amsparity er kontraindisert ved moderat eller alvorlig hjertesvikt (se pkt. 4.3). Behandling med Amsparity skal seponeres hos pasienter som utvikler nye eller forverrede symptomer på kongestiv hjertesvikt.

### Autoimmun aktivitet

Behandling med Amsparity kan forårsake dannelse av autoimmune antistoffer. Effekten av langtidsbehandling med adalimumab med hensyn til utvikling av autoimmune sykdommer er ukjent. Dersom en pasient etter behandling med Amsparity utvikler symptomer på lupuslignende syndrom og er positiv for antistoffer mot dobbelkjedet DNA, skal videre behandling med Amsparity stoppes (se pkt. 4.8).

### Samtidig bruk av biologiske DMARDs eller TNF-antagonister

Alvorlige infeksjoner ble observert i kliniske studier med samtidig bruk av anakinra og en annen TNF-antagonist, etanercept, uten å gi tillegg av klinisk effekt sammenlignet med etanercept alene. På grunn av egenskapene til de bivirkningene som er sett med kombinasjonsbehandling med etanercept og anakinra, kan kombinasjonen med anakinra og andre TNF-antagonister også resultere i lignende toksisitet. Kombinasjonen av adalimumab og anakinra anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av adalimumab med andre biologiske DMARDs (f.eks. anakinra og abatacept) eller andre TNF-antagonister anbefales ikke basert på mulig økt risiko for infeksjoner inkludert alvorlige infeksjoner og andre potensielle farmakologiske interaksjoner (se pkt. 4.5).

### Kirurgi

Det er begrenset erfaring med hensyn til sikkerhet ved kirurgiske inngrep hos pasienter behandlet med adalimumab. Den lange halveringstiden for adalimumab bør tas med i vurderingen når det planlegges kirurgiske inngrep. En pasient som må opereres under behandling med Amsparity skal følges nøye opp med tanke på infeksjoner, og nødvendige tiltak må iverksettes. Det er begrenset erfaring med hensyn til sikkerhet hos pasienter som får artroplastikk mens de behandles med adalimumab.

### Tynntarmobstruksjon

Manglende respons på behandling av Crohns sykdom kan indikere forekomst av fibrotisk striktur som kan kreve kirurgisk behandling. Tilgjengelige data antyder at adalimumab ikke forverrer eller forårsaker strikturer.

### Eldre

Forekomsten av alvorlige infeksjoner hos pasienter over 65 år (3,7 %) som ble behandlet med adalimumab var høyere enn hos pasienter under 65 år (1,5 %). Noen av disse hadde dødelig utgang. Man skal være særlig oppmerksom på risiko for infeksjoner når eldre pasienter behandles.

### Pediatrisk populasjon

Se vaksinasjoner over.

### Hjelpestoffer med kjent effekt

#### *Polysorbat*

Dette legemidlet inneholder polysorbat 80. Amsparity 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 0,16 mg polysorbat 80 i hver 0,8 ml endose ferdigfylt sprøyte og endose ferdigfylt penn, som tilsvarer 0,2 mg/ml polysorbat 80. Polysorbat 80 kan forårsake overfølsomhetsreaksjoner.

#### *Natrium*

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 0,8 ml dose, og er så godt som «natriumfritt».

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Adalimumab har vært undersøkt hos pasienter med revmatoid artritt, polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og psoriasisartritt som får adalimumab som monoterapi og hos de som samtidig får metotreksat. Antistoffdannelsen var lavere når adalimumab ble gitt sammen med metotreksat sammenlignet med bruk som monoterapi. Administrasjon av adalimumab uten metotreksat ga økt dannelselse av antistoffer, økt clearance og redusert effekt av adalimumab (se pkt. 5.1).

Kombinasjonen av Amsparity og anakinra er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 «Samtidig bruk av biologiske DMARDs eller TNF-antagonister»).

Kombinasjonen av Amsparity og abatacept er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 «Samtidig bruk av biologiske DMARDs eller TNF-antagonister»).

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder bør vurdere å benytte sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette å bruke det i minst fem måneder etter siste Amsparity-behandling.

### Graviditet

Et stort antall (omtrent 2100) av prospektivt innsamlede graviditeter eksponert for adalimumab som resulterte i levende fødsel med kjent utfall, inkludert mer enn 1500 eksponert i første trimester, indikerer ikke en økning i forekomsten av misdannelser hos nyfødte.

I en prospektiv kohort registerstudie, ble det inkludert 257 kvinner med revmatoid artritt (RA) eller Crohns sykdom (CD) behandlet med adalimumab i minimum første trimester og 120 kvinner med RA eller CD som ikke var behandlet med adalimumab. Det primære endepunktet var prevalensen av alvorlig fødselsdefekt. Forekomsten av graviditeter med minst en levende nyfødt med alvorlig fødselsdefekt var 6/69 (8,7 %) hos kvinner med RA behandlet med adalimumab og 5/74 (6,8 %) hos ubehandlede kvinner med RA (ikke-justert OR 1,31, 95 % KI 0,38–4,52) og 16/152 (10,5 %) hos kvinner med CD behandlet med adalimumab og 3/32 (9,4 %) hos ubehandlede kvinner med CD (ikke-justert OR 1,14, 95 % KI 0,31–4,16). Den justerte OR (tatt hensyn til forskjeller ved baseline) var 1,10 (95 % KI 0,45–2,73) ved kombinasjon av RA og CD. Det var ingen distinkte forskjeller mellom adalimumab-behandlede og ubehandlede kvinner for de sekundære endepunktene spontanabort, mindre fødselsdefekter, prematur fødsel, størrelse ved fødsel, og alvorlige eller opportunistiske infeksjoner, og ingen dødfødsler eller maligniteter ble rapportert. Tolkningen av data kan være påvirket av metodebegrensninger i studien, inkludert begrenset utvalgsstørrelse og ikke-randomisert design.

I en toksisitetsstudie av fosterutvikling hos aper var det ingen indikasjon på maternell toksisitet, embryotoksisitet eller teratogenisitet. Prekliniske data vedrørende postnatal toksisitet på grunn av adalimumab er ikke tilgjengelige (se pkt. 5.3).

På grunn av hemming av TNF $\alpha$  kan adalimumab som gis i løpet av graviditeten påvirke den normale immunresponsen hos nyfødte. Adalimumab skal kun brukes under graviditet dersom det er helt nødvendig.

Adalimumab kan passere placenta og over i serumet hos spedbarn født av kvinner behandlet med adalimumab under graviditet. Som konsekvens kan slike spedbarn ha høyere risiko for infeksjon. Administrasjon av levende vaksiner (f.eks. BCG-vaksine) på spedbarn eksponert for adalimumab intrauterint anbefales ikke før 5 måneder etter morens siste injeksjon med adalimumab under graviditeten.

## Amming

Begrenset informasjon fra publisert litteratur indikerer at adalimumab skilles ut i morsmelk ved svært lave konsentrasjoner med tilstedeværelse av adalimumab i morsmelk ved konsentrasjoner på 0,1 % til 1 % av serumnivåene hos mor. Immunoglobulin G proteiner gitt oralt gjennomgår proteolyse i tarmen og har dårlig biotilgjengelighet. Det forventes ingen effekter på den nyfødte/spedbarn som ammes. Amsparity kan derfor benyttes ved amming.

## Fertilitet

Prekliniske data vedrørende påvirkning på fertilitet av adalimumab er ikke tilgjengelig.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Adalimumab kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vertigo og svekket syn kan oppstå etter administrering av Amsparity, (se pkt. 4.8.).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Adalimumab er undersøkt hos 9506 pasienter i pivotale kontrollerte og åpne studier i opptil 60 måneder eller mer. Disse studiene inkluderte pasienter med nydiagnostisert og langvarig revmatoid artritt, juvenil idiopatisk artritt (polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt) og pasienter med aksial spondylartritt (Bekhterevs sykdom / ankyloserende spondylitt og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt), psoriasisartritt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, psoriasis, hidrosadenitt og uveitt. De pivotale kontrollerte studiene som inkluderer 6089 pasienter som ble behandlet med adalimumab og 3801 pasienter som fikk placebo eller aktiv kontroll i løpet av kontrollperioden.

Andelen pasienter som fikk seponert behandlingen på grunn av bivirkninger under den dobbeltblinde, kontrollerte delen av pivotale studier, var 5,9 % for pasienter som fikk adalimumab og 5,4 % for pasienter i kontrollgrupper.

De mest vanlig rapporterte bivirkninger er infeksjoner (som nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon og sinusitt), reaksjoner på injeksjonssted (erytem, kløe, blødning, smerter eller hevelse), hodepine og smerter i skjelett og muskulatur.

Alvorlige bivirkninger er rapportert for adalimumab. TNF-antagonister som adalimumab påvirker immunsystemet og bruk av dem kan påvirke kroppens forsvar mot infeksjon og kreft.

Fatale og livstruende infeksjoner (inklusive sepsis, opportunistiske infeksjoner og TB), HBV-reaktivering og forskjellige maligniteter (inklusive leukemi, lymfom og HSTCL) er også rapportert ved bruk av adalimumab.

Alvorlige hematologiske, nevrologiske og autoimmune reaksjoner er også rapportert. Disse inkluderer sjeldne tilfeller av pancytopeni, aplastisk anemi, sentrale og perifere demyeliniseringsforstyrrelser og tilfeller av lupus, lupusrelaterte tilstander og Stevens-Johnson syndrom.

#### Pediatrisk populasjon

Generelt hadde bivirkninger hos barn samme frekvens og type som hos voksne pasienter.

#### Bivirkningstabell

Følgende liste av bivirkninger er basert på erfaring fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring og er vist i henhold til organklassesystem og forekomst i tabell 7 nedenfor: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ );

vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Den høyeste frekvens som er sett blant de forskjellige indikasjonene er inkludert. Dersom det finnes ytterligere informasjon et annet sted i pkt. 4.3, 4.4. og 4.8 vil denne bli merket med stjerne (\*) i organklasseressystemkolonnen.

**Tabell 7. Bivirkninger**

| Organklasseressystem                                                           | Frekvens       | Bivirkninger                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer*                                           | Svært vanlige  | Luftveisinfeksjon (inkludert nedre og øvre luftveisinfeksjon, pneumoni, sinusitt, faryngitt, nasofaryngitt og herpesvirus pneumoni)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                | Vanlige        | Systemiske infeksjoner (inkludert sepsis, candidiasis og influensa), intestinale infeksjoner (inkludert viral gastroenteritt), hud- og bløtvevinfeksjoner (inkludert paronyki, cellulitt, impetigo, nekrotiserende fasciitt og herpes zoster), øreinfeksjoner, orale infeksjoner (inkludert herpes simplex, oral herpes, tanninfeksjoner), infeksjoner i reproduksjonsorgan (inkludert vulvovaginal soppinfeksjon), urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt), soppinfeksjoner, leddinfeksjoner |
|                                                                                | Mindre vanlige | Nevrologiske infeksjoner (inkludert viral meningitt) opportunistiske infeksjoner og tuberkulose (inkludert koksidioidomykose, histoplamose og mycobacterium avium-kompleks-infeksjon) bakterieinfeksjoner, øyeinfeksjoner, divertikulitt <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                              |
| Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)* | Vanlige        | Hudkreft unntatt melanom (inkludert basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom), godartet svulst                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                                | Mindre vanlige | Lymfom**, solid organneoplasme (inkludert brystkreft, svulst i lunge, svulst i skjoldbruskkjertel), melanom**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                | Sjeldne        | Leukemi <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                | Ikke kjent     | Hepatosplenisk T-cellelymfom <sup>1</sup> , merkelcellekarsinom (nevroendokrint karsinom i hud) <sup>1</sup> , Kaposi sarkom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer*                                        | Svært vanlige  | Leukopeni (inkludert nøytropeni og agranulocytose), anemi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| Organklassesystem                            | Frekvens       | Bivirkninger                                                                                                         |
|----------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                              | Vanlige        | Leukocytose, trombocytopeni                                                                                          |
|                                              | Mindre vanlige | Idiopatisk trombocytopenisk purpura                                                                                  |
|                                              | Sjeldne        | Pancytopeni                                                                                                          |
| Forstyrrelser i immunsystemet*               | Vanlige        | Hypersensitivitet, allergier (inkludert sesongbetenget allergi)                                                      |
|                                              | Mindre vanlige | Sarkoidose <sup>1</sup> , vaskulitt                                                                                  |
|                                              | Sjeldne        | Anafylaksi <sup>1</sup>                                                                                              |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Svært vanlige  | Lipidøkning                                                                                                          |
|                                              | Vanlige        | Hypokalemi, forhøyet urinsyre, unormale natriumverdier i blod, hypokalsemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering |
| Psykiatriske lidelser                        | Vanlige        | Humørforandringer (inkludert depresjon), angst, søvnløshet                                                           |
| Nevrologiske sykdommer*                      | Svært vanlige  | Hodepine                                                                                                             |
|                                              | Vanlige        | Parestesier (inkludert hypoestesi), migrene, kompresjon av nerverot                                                  |
|                                              | Mindre vanlige | Cerebrovaskulær sykdom <sup>1</sup> , tremor, nevropati                                                              |
|                                              | Sjeldne        | Multipel sklerose demyeliniseringsforstyrrelser (f.eks. optisk nevritt, Guillain-Barré syndrom) <sup>1</sup>         |
| Øyesykdommer                                 | Vanlige        | Synsforstyrrelser, konjunktivitt, blefaritt, hevelse i øye                                                           |
|                                              | Mindre vanlige | Diplopi                                                                                                              |
| Sykdommer i øre og labyrint                  | Vanlige        | Svimmelhet                                                                                                           |
|                                              | Mindre vanlige | Døvhets, tinnitus                                                                                                    |

| <b>Organklasser</b>                                           | <b>Frekvens</b> | <b>Bivirkninger</b>                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hjertesykdommer*                                              | Vanlige         | Takykardi                                                                                                                              |
|                                                               | Mindre vanlige  | Hjerteinfarkt <sup>1</sup> ,<br>arytmi,<br>kongestiv hjertesvikt                                                                       |
|                                                               | Sjeldne         | Hjertestans                                                                                                                            |
| Karsykdommer                                                  | Vanlige         | Hypertensjon,<br>flushing,<br>hematom                                                                                                  |
|                                                               | Mindre vanlige  | Aortaaneurisme,<br>vaskulær arteriell okklusjon,<br>tromboflebitt                                                                      |
| Sykdommer i<br>respirasjonsorganer, thorax<br>og mediastinum* | Vanlige         | Astma,<br>dyspné,<br>hoste                                                                                                             |
|                                                               | Mindre vanlige  | Lungeemboli <sup>1</sup> ,<br>interstitiell lungesykdom,<br>kronisk obstruktiv lungesykdom,<br>pneumonitt,<br>hydrothorax <sup>1</sup> |
|                                                               | Sjeldne         | Lungefibrose <sup>1</sup>                                                                                                              |
| Gastrointestinale<br>sykdommer                                | Svært vanlige   | Abdominale smerter,<br>kvalme og oppkast                                                                                               |
|                                                               | Vanlige         | Gastrointestinal blødning,<br>dyspepsi,<br>refluksøsofagitt (GERD),<br>Sjøgrens syndrom                                                |
|                                                               | Mindre vanlige  | Pankreatitt,<br>dysfagi,<br>ansiktsødem                                                                                                |
|                                                               | Sjeldne         | Intestinal perforasjon <sup>1</sup>                                                                                                    |
| Sykdommer i lever og<br>galleveier*                           | Svært vanlige   | Stigning i leverenzymer                                                                                                                |
|                                                               | Mindre vanlige  | Kolecystitt og kolelittiasis,<br>hepatisk steatose,<br>forhøyet bilirubin i blod                                                       |
|                                                               | Sjeldne         | Hepatitt,<br>reaktivering av hepatitt B <sup>1</sup> ,<br>autoimmun hepatitt <sup>1</sup>                                              |
|                                                               | Ikke kjent      | Leversvikt <sup>1</sup>                                                                                                                |

| <b>Organklassesystem</b>                                   | <b>Frekvens</b> | <b>Bivirkninger</b>                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hud- og underhudssykdommer                                 | Svært vanlige   | Utslett (inkludert eksfoliativt utslett)                                                                                                                                                                                                  |
|                                                            | Vanlige         | Forverring eller nytt tilfelle av psoriasis (inkludert palmoplantar pustuløs psoriasis) <sup>1</sup> , urtikaria, blåmerker (inkludert purpura), dermatitt (inkludert eksem), onychoclasia, hyperhidrose, alopeci <sup>1</sup> , pruritus |
|                                                            | Mindre vanlige  | Nattesvette, arrdannelse                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                            | Sjeldne         | Erythema multiforme <sup>1</sup> , Stevens-Johnson syndrom <sup>1</sup> , angioødem <sup>1</sup> , kutan vaskulitt <sup>1</sup> , lichenoid hudreaksjon <sup>1</sup>                                                                      |
|                                                            | Ikke kjent      | Forverring av symptomer på dermatomyositt <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                    |
| Sykdommer i muskler og bindevev                            | Svært vanlige   | Smerter i skjelett og muskulatur                                                                                                                                                                                                          |
|                                                            | Vanlige         | Muskelspasmer (inkludert forhøyet kreatinfosfokinase i blod)                                                                                                                                                                              |
|                                                            | Mindre vanlige  | Rabdomyolyse, systemisk lupus erythematosus                                                                                                                                                                                               |
|                                                            | Sjeldne         | Lupuslignende syndrom <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                        |
| Sykdommer i nyre og urinveier                              | Vanlige         | Nedsatt nyrefunksjon, hematuri                                                                                                                                                                                                            |
|                                                            | Mindre vanlige  | Nokturi                                                                                                                                                                                                                                   |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer                 | Mindre vanlige  | Erektile dysfunksjoner                                                                                                                                                                                                                    |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet* | Svært vanlige   | Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert erytem på injeksjonsstedet)                                                                                                                                                                     |
|                                                            | Vanlige         | Brystmerter, ødem, pyreksi <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                   |
|                                                            | Mindre vanlige  | Inflammasjon                                                                                                                                                                                                                              |

| Organklassesystem                                                 | Frekvens   | Bivirkninger                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Undersøkelser*                                                    | Vanlige    | Koagulasjons- og blødningsforstyrrelser (inkludert forlenget aktivert partiell tromboplastintid), positiv test på autoantistoff (inkludert dobbeltkjedet DNA antistoff), forhøyet laktatdehydrogenase i blod |
|                                                                   | Ikke kjent | Økt vekt <sup>2)</sup>                                                                                                                                                                                       |
| Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer | Vanlige    | Nedsatt tilhelning                                                                                                                                                                                           |

\* ytterligere informasjon finnes i pkt. 4.3, 4.4. og 4.8

\*\* inkludert åpne forlengelsestudier

<sup>1</sup> inkluderer data fra spontanrapportering

<sup>2</sup> I løpet av en behandlingsperiode på 4-6 uker lå den gjennomsnittlige vektendringen fra utgangspunktet på mellom 0,3 kg og 1,0 kg for adalimumab sammenlignet med mellom -0,4 kg og 0,4 kg for placebo ved indikasjoner til voksne. En vektøkning på 5-6 kg er også observert i langtids utvidelsesstudier med gjennomsnittlig eksponeringstid på omtrent 1-2 år uten kontrollgruppe, spesielt hos pasienter med Crohns sykdom og ulcerøs kolitt. Mekanismen bak denne effekten er uklar, men kan ha sammenheng med adalimumabs antiinflammatoriske virkning.

### Hidrosadenitt

Sikkerhetsprofilen for pasienter med HS behandlet med adalimumab ukentlig er i overensstemmelse med den kjente sikkerhetsprofilen til adalimumab.

### Uveitt

Sikkerhetsprofilen for pasienter med uveitt behandlet med adalimumab annenhver uke er i overensstemmelse med den kjente sikkerhetsprofilen til adalimumab.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Reaksjoner på injeksjonsstedet*

I de pivotale kontrollerte studiene hos voksne og barn fikk 12,9 % av pasientene som ble behandlet med adalimumab reaksjoner på injeksjonsstedet (erytem og/eller kløe, blødning, smerter eller hevelse), sammenlignet med 7,2 % av pasientene som fikk placebo eller aktiv kontroll. Det var oftest ikke nødvendig å seponere legemidlet på grunn av reaksjonen på injeksjonsstedet.

#### *Infeksjoner*

I de pivotale kontrollerte studiene hos voksne og barn var infeksjonsfrekvensen 1,51 per pasientår blant pasienter behandlet med adalimumab og 1,46 per pasientår for pasienter som fikk placebo eller aktiv kontroll. Infeksjonene var primært nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjoner og sinusitt. De fleste pasientene fortsatte behandling med adalimumab etter at infeksjonen var over.

Forekomsten av alvorlige infeksjoner var 0,04 per pasientår blant adalimumab-behandlede pasienter og 0,03 per pasientår blant pasienter som fikk placebo eller aktiv kontroll.

I kontrollerte og åpne studier hos voksne og pediatriske studier med adalimumab er det rapportert alvorlige infeksjoner (inkludert fatale reaksjoner, hvilket forekom sjeldent); tuberkulose (inkludert miliær og ekstrapulmonær lokalisasjon) og invasive opportunistiske infeksjoner (f eks disseminert eller ekstrapulmonal histoplasmose, blastomykose, koksidioidomykose, pneumocystose, candidiasis, aspergilliose og listeriose). De fleste tilfellene av tuberkulose oppsto i løpet av de første åtte månedene etter behandlingsstart og kan reflektere gjenoppblussing av latent sykdom.

## *Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer*

Ingen maligniteter ble sett hos 249 pediatriske pasienter med en eksponering på 655,6 pasientår under kliniske studier med adalimumab hos pasienter med juvenil idiopatisk artritt (polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt). I tillegg ble ingen maligniteter sett hos 192 pediatriske pasienter med en eksponering på 498,1 pasientår under kliniske studier med adalimumab hos pediatriske pasienter med Crohns sykdom. Ingen maligniteter ble sett hos 77 pediatriske pasienter med en eksponering på 80,0 pasientår under en klinisk studie med adalimumab hos pediatriske pasienter med kronisk plakkpsoriasis. Det ble ikke observert maligniteter hos 93 pediatriske pasienter med en eksponering på 65,3 pasientår under en adalimumabstudie hos pediatriske pasienter med ulcerøs kolitt. Det ble ikke observert maligniteter hos 60 pediatriske pasienter med en eksponering på 58,4 pasientår under en klinisk studie med adalimumab hos pediatriske pasienter med uveitt.

Under de kontrollerte delene av pivotale kliniske studier med adalimumab hos voksne, som varte i minimum 12 uker hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, psoriasisartritt, psoriasis, hidrosadenitt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt og uveitt, var forekomsten (95 % konfidensintervall) av de observerte maligniteter, andre enn lymfomer og ikke-melanom hudkreft, 6,8 (4,4, 10,5) per 1000 pasientår blant 5291 pasienter som ble behandlet med adalimumab versus 6,3 (3,4, 11,8) per 1000 pasientår blant 3444 pasienter i kontrollgruppen (median varighet for behandlingen var 4,0 måneder for adalimumab og 3,8 måneder for pasienter i kontrollgruppen). Forekomsten (95 % konfidensintervall) for ikke-melanom hudkreft var 8,8 (6,0, 13,0) per 1000 pasientår blant pasienter som ble behandlet med adalimumab og 3,2 (1,3, 7,6) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen. Av disse hudkrefttypene forekom (95 % konfidensintervall) plateepitelkarsinom med frekvensen 2,7 (1,4, 5,4) per 1000 pasientår blant pasienter som ble behandlet med adalimumab og 0,6 (0,1, 4,5) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen. Forekomsten (95 % konfidensintervall) for lymfomer var 0,7 (0,2, 2,7) per 1000 pasientår blant pasienter som ble behandlet med adalimumab og 0,6 (0,1, 4,5) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen.

Når man kombinerer de kontrollerte delene til disse studiene og pågående og avsluttede åpne studier, med en gjennomsnittsvarighet på ca. 3,3 år, inkludert 6427 pasienter og mer enn 26 439 pasientår, er den observerte forekomsten av maligniteter, foruten lymfomer og ikke-melanom hudkreft, ca. 8,5 per 1000 pasientår. Den observerte forekomsten for ikke-melanom hudkreft er på ca. 9,6 per 1000 pasientår, og den observerte forekomsten for lymfomer er ca. 1,3 per 1000 pasientår.

I perioden etter markedsføring fra januar 2003 til desember 2010, hovedsakelig hos pasienter med revmatoid artritt, er den spontant observerte forekomsten for maligniteter ca. 2,7 per 1000 pasientår. De spontant observerte forekomstene for ikke-melanom hudkreft og lymfomer er henholdsvis ca. 0,2 og 0,3 per 1000 pasientår (se pkt. 4.4).

Sjeldne tilfeller av hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter behandlet med adalimumab er rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

## *Autoantistoffer*

Serumprøver fra pasienter ble analysert for autoantistoffer på flere tidspunkter i studiene I – V ved revmatoid artritt. Blant pasienter med negative verdier ved baseline for antinukleære antistoff i disse studiene ble 11,9 % av pasientene som ble behandlet med adalimumab og 8,1 % av pasientene i kontrollgruppen angitt å ha positive verdier ved uke 24. To pasienter av de 3441 som ble behandlet med adalimumab i alle studiene av revmatoid artritt og psoriasisartritt utviklet kliniske tegn på nyutviklet lupuslignende syndrom. Pasientene ble bedre etter at behandlingen ble avbrutt. Ingen pasienter utviklet lupusnefritt eller symptomer i sentralnervesystemet.

## *Bivirkninger i lever og galleveier*

I kontrollerte fase 3-studier med adalimumab hos pasienter med revmatoid artritt og psoriasisartritt med en varighet på kontrollperioden varierende fra 4 til 104 uker, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3$  x

ULN hos 3,7 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,6 % av pasientene i kontrollgruppen.

I kontrollerte fase 3-studier med adalimumab hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 4 til 17 år og entesittrelatert artritt i alderen 6 til 17 år, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times$  ULN hos 6,1 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,3 % av pasientene i kontrollgruppen. De fleste stigninger i ALAT oppstod ved samtidig bruk av metotreksat. Det var ingen stigninger i ALAT  $\geq 3 \times$  ULN i fase 3-studien med adalimumab hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 2 til  $< 4$  år.

I kontrollerte fase 3-studier med adalimumab hos pasienter med Crohns sykdom og ulcerøs kolitt med en varighet på kontrollperioden varierende fra 4 til 52 uker, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times$  ULN hos 0,9 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 0,9 % av pasientene i kontrollgruppen.

I fase 3-studien med adalimumab hos pasienter med pediatrik Crohns sykdom som evaluerte effekt og sikkerhet av to kroppsvektjusterte vedlikeholdsdoseregimer etter kroppsvektjustert induksjonsbehandling opptil 52 ukers behandling, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times$  ULN hos 2,6 % (5/192) av pasientene hvor 4 av de fikk samtidig immundempende behandling ved baseline.

I kontrollerte fase 3-studier med adalimumab hos pasienter med plakkpsoriasis med en kontrollperiode varierende fra 12 til 24 uker, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times$  ULN hos 1,8 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,8 % av pasientene i kontrollgruppen.

Ingen stigninger i ALAT  $\geq 3 \times$  ULN ble sett i fase 3-studier med adalimumab hos pediatrike pasienter med plakkpsoriasis.

I kontrollerte studier med adalimumab (startdoser på 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2, etterfulgt av 40 mg hver uke fra uke 4) hos pasienter med hidrosadenitt med en kontrollperiode varierende fra 12 til 16 uker, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times$  ULN hos 0,3 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 0,6 % av pasientene i kontrollgruppen.

I kontrollerte studier med adalimumab (startdoser på 80 mg ved uke 0 etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra og med uke 1) hos voksne pasienter med uveitt opptil 80 uker, med en median eksponering på 166,5 dager hos pasientene behandlet med adalimumab og 105,0 dager hos pasientene i kontrollgruppen, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times$  ULN hos 2,4 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 2,4 % av pasientene i kontrollgruppen.

I den kontrollerte fase 3-studien med adalimumab hos pasienter med pediatrik ulcerøs kolitt (N = 93) som vurderte effekt og sikkerhet av en vedlikeholdsdose på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke (N = 31) og en vedlikeholdsdose på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke (N = 32), etter kroppsvektjustert induksjonsdose på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1, og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2 (N = 63), eller en induksjonsdose på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0, placebo i uke 1, og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2 (N = 30), oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times$  ULN hos 1,1 % (1/93) av pasientene.

På tvers av alle indikasjoner i kliniske studier var pasienter med stigning i ALAT asymptotiske, og i de fleste tilfeller var stigningene forbigående ved fortsatt behandling. Imidlertid har det også etter markedsføring vært rapportert leversvikt samt mindre alvorlige leversykdommer som kan oppstå før leversvikt, for eksempel hepatitt inkludert autoimmun hepatitt hos pasienter som får adalimumab.

#### Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

I studier med Crohns sykdom hos voksne var forekomsten av maligne og alvorlige infeksjonsrelaterte bivirkninger høyere ved kombinasjon av adalimumab og azatioprin/6-merkaptopurin sammenlignet med adalimumab alene.

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

Det ble ikke observert dosebegrensende toksisitet under kliniske utprøvinger. Høyeste doseringsnivå som har vært undersøkt er multiple intravenøse doser på 10 mg/kg som er ca. 15 ganger større enn anbefalt dose.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiva, tumornekrosefaktor alfa (TNF- $\alpha$ )-hemmere.  
ATC-kode: L04A B04

Amsparity er et biotilsvarende («biosimilar») legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

### Virkningsmekanisme

Adalimumab binder seg spesifikt til TNF og nøytraliserer TNFs biologiske funksjon ved å blokkere interaksjonen med TNF-reseptorene p55 og p75 på celleoverflaten.

Adalimumab modulerer også biologiske responser som induseres eller reguleres av TNF, deriblant endringer i mengden av adhesjonsmolekyler som er ansvarlige for leukocyttmigrasjonen (ELAM-1, VCAM-1 og ICAM-1 med en IC<sub>50</sub> på 0,1–0,2 nM).

### Farmakodynamiske effekter

Etter behandling med adalimumab ble det hos pasienter med revmatoid artritt observert hurtig reduksjon i nivåene på akutfasereaktantene (C-reaktivt protein (CRP) og senkningsreaksjonen (SR)) og serumcytokinene (IL-6) sammenlignet med verdier ved oppstart. Serumnivåene til matriks metalloproteinaser (MMP-1 og MMP-3) som forårsaker vevsremodelleringen ansvarlig for bruskødeleggelse, avtok også etter administrasjon av adalimumab. Pasienter behandlet med adalimumab opplevde vanligvis en bedring av disse hematologiske tegnene på kronisk inflammasjon.

En rask reduksjon i CRP-nivå ble også observert hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt og hidrosadenitt etter behandling med adalimumab. Hos pasienter med Crohns sykdom ble en reduksjon i antall celler som uttrykker inflammasjonsmarkører i tykktarmen, inkludert en signifikant reduksjon i TNF $\alpha$ , observert. Endoskopiske studier i intestinal mukosa har vist slimhinnetilheling hos pasienter som ble behandlet med adalimumab.

### Klinisk effekt og sikkerhet

#### *Revmatoid artritt*

Adalimumab ble evaluert hos mer enn 3000 pasienter i alle kliniske studier på revmatoid artritt. Effekt og sikkerhet av adalimumab ble vurdert i fem randomiserte, dobbeltblinde og velkontrollerte studier. Enkelte pasienter fikk behandling som varte i inntil 120 måneder.

RA-studie I evaluerte 271 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var  $\geq 18$  år, hvor behandlingen hadde mislyktes med minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel, hvor metotreksatdoser på 12,5 til 25 mg (10 mg ved metotreksatintoleranse) i uken ikke hadde hatt tilstrekkelig effekt, og hvor metotreksatdosen ble holdt konstant på 10 til 25 mg i uken. Doser på 20, 40 eller 80 mg adalimumab eller placebo ble gitt annenhver uke i 24 uker.

RA-studie II evaluerte 544 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var  $\geq 18$  år, hvor behandlingen hadde mislyktes med minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel. Doser på 20 og 40 mg adalimumab ble gitt subkutant annenhver uke med placebo i de mellomliggende ukene, eller hver uke i 26 uker; placebo ble gitt hver uke av samme varighet. Ingen andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler var tillatt.

RA-studie III evaluerte 619 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var  $\geq 18$  år og som hadde en ineffektiv respons på metotreksat ved doser mellom 12,5 til 25 mg eller var intolerante overfor 10 mg metotreksat hver uke. I denne studien var det tre grupper. Den første fikk placebo-injeksjoner hver uke i 52 uker. Den andre fikk 20 mg adalimumab hver uke i 52 uker. Den tredje gruppen fikk 40 mg adalimumab annenhver uke med placebo-injeksjoner i de mellomliggende ukene. Etter avslutning av de første 52 uker ble 457 pasienter inkludert i en åpen oppfølgingsstudie hvor det ble gitt 40 mg adalimumab/MTX annenhver uke i inntil 10 år.

RA-studie IV utredet først og fremst sikkerhet hos 636 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt og som var  $\geq 18$  år. Pasientene hadde enten aldri brukt sykdomsmodifiserende, antirevmatiske midler eller de fortsatte med den revmatologiske behandling som allerede var innledet, forutsatt at behandlingen hadde vært stabil i minst 28 dager. Disse legemidlene inkluderer metotreksat, leflunomid, hydroksyklorokin, sulfasalazin og/eller gullsalter. Pasientene ble randomisert til behandling med enten 40 mg adalimumab eller placebo annenhver uke i 24 uker.

RA-studie V evaluerte 799 voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv tidlig revmatoid artritt, som ikke hadde fått metotreksat tidligere (gjennomsnittlig sykdomsvarighet mindre enn 9 måneder). Denne studien evaluerte effekten av kombinasjonsbehandling adalimumab 40 mg annenhver uke/metotreksat, adalimumab 40 mg annenhver uke i monoterapi og metotreksat monoterapi, på reduksjon av tegn og symptomer og grad av progresjon i leddskade ved revmatoid artritt i 104 uker. Etter avslutning av de første 104 ukene, ble 497 pasienter inkludert i en åpen forlengelsesfase hvor adalimumab 40 mg ble gitt annenhver uke i opptil 10 år.

Det primære endepunkt i RA-studiene I, II og III og det sekundære endepunkt i RA-studie IV var prosentandelen av pasientene som oppnådde en ACR (American College of Rheumatology) 20-respons ved uke 24 eller 26. Primært endepunkt i RA-studie V var andel pasienter som oppnådde ACR 50-respons ved uke 52. RA-studiene III og V hadde i tillegg et primært endepunkt ved uke 52 som gjaldt forsinkelse av sykdomsprogresjon (vurdert på grunnlag av røntgenundersøkelse). RA-studie III hadde også forandringer i livskvalitet som et primært endepunkt.

### ACR-respons

Prosentandelen av pasienter behandlet med adalimumab som oppnådde respons på ACR 20, 50 eller 70 i RA-studiene I, II og III var samsvarende. Resultatene for doseringen på 40 mg annenhver uke er oppsummert i tabell 8.

**Tabell 8. ACR-respons i placebokontrollerte studier (prosentandel av pasientene)**

| Respons    | RA-studie I <sup>a**</sup>           |                                                       | RA-studie II <sup>a**</sup> |                                  | RA-studie III <sup>a**</sup>          |                                                       |
|------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|            | Placebo/<br>MTX <sup>c</sup><br>n=60 | Adalimumab <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>n=63 | Placebo<br>n=110            | Adalimumab <sup>b</sup><br>n=113 | Placebo<br>/MTX <sup>c</sup><br>n=200 | Adalimumab <sup>b</sup><br>/MTX <sup>c</sup><br>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 %                                                |

<sup>a</sup> RA-studie I ved 24 uker, RA-studie II ved 26 uker og RA-studie III ved 24 og 52 uker

<sup>b</sup> 40 mg adalimumab administrert annenhver uke

<sup>c</sup> MTX = metotreksat

\*\*  $p < 0,01$ , adalimumab *versus* placebo

I RA-studiene I-IV var det bedring etter 24 og 26 uker sammenlignet med placebo av alle individuelle komponenter for ACR-responskriteriene (antall ømme og hovne ledd, legens og pasientens vurdering av sykdomsaktivitet og smerte, uførhetsindeks (HAQ) og CRP-verdier (mg/dl)). I RA-studie III vedvarte disse forbedringene frem til uke 52.

I den åpne forlengelsen av RA-studie III, vedlikeholdt de fleste pasientene som var ACR-respondere sin respons ved oppfølging i opptil 10 år. Av 207 pasienter som ble randomisert til 40 mg adalimumab annenhver uke fortsatte 114 pasienter behandling med 40 mg adalimumab annenhver uke i 5 år. Blant disse hadde 86 pasienter (75,4 %) ACR 20-respons, 72 pasienter (63,2 %) hadde ACR 50-respons og 41 pasienter (36 %) hadde ACR 70-respons. Av 207 pasienter fortsatte 81 pasienter med 40 mg adalimumab annenhver uke i 10 år. Blant disse hadde 64 pasienter (79,0 %) ACR 20-respons, 56 pasienter (69,1 %) hadde ACR 50-respons og 43 pasienter (53,1 %) hadde ACR 70-respons.

I RA-studie IV var ACR 20-respons hos pasienter som fikk adalimumab samt standardomsorg statistisk signifikant bedre enn hos pasienter som fikk placebo samt standardomsorg ( $p < 0,001$ ).

I RA-studiene I-IV oppnådde adalimumab-behandlede pasienter statistisk signifikant ACR 20- og 50-respons sammenlignet med placebo så tidlig som en til to uker etter at behandlingen var initiert.

I RA-studie V med pasienter med tidlig revmatoid artritt og som ikke tidligere var behandlet med metotreksat, førte kombinasjonsbehandlingen med adalimumab og metotreksat til raskere og signifikant større ACR-responser enn metotreksat monoterapi og adalimumab-monoterapi ved uke 52, og responsene vedvarte ved uke 104 (se tabell 9).

**Tabell 9. ACR-responser i RA-studie V (prosent av pasienter)**

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

<sup>a</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av metotreksat monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U-testen.

<sup>b</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U-testen.

<sup>c</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og metotreksat monoterapi med Mann-Whitney U-testen.

I den åpne forlengelsesfasen for RA-studie V, ble ACR-responsrater vedlikeholdt i opptil 10 år. Av 542 pasienter som ble randomisert til 40 mg adalimumab annenhver uke fortsatte 170 pasienter med 40 mg adalimumab annenhver uke i 10 år. Blant disse hadde 154 pasienter (90,6 %) ACR 20-respons, 127 pasienter (74,7 %) hadde ACR 50-respons og 102 pasienter (60,0 %) hadde ACR 70-respons.

Ved uke 52 oppnådde 42,9 % av pasientene som fikk kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat klinisk remisjon (DAS28 (CRP) < 2,6) sammenlignet med 20,6 % av pasientene som fikk metotreksat monoterapi og 23,4 % av pasientene som fikk adalimumab monoterapi. Kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat var klinisk og statistisk bedre enn metotreksat ( $p < 0,001$ ) og adalimumab monoterapi ( $p < 0,001$ ), for å oppnå en lettere sykdomstilstand, for pasienter som nylig var diagnostisert med moderat til alvorlig revmatoid artritt. Responsen for de to monoterapiarmene var lik ( $p = 0,447$ ). Av 342 pasienter opprinnelig randomisert til adalimumab monoterapi eller adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling, som ble inkludert i den åpne forlengelsesfasen, fullførte 171 pasienter 10 år med adalimumab-behandling. Blant disse ble 109 pasienter (63,7 %) rapportert til å være i remisjon etter 10 år.

### Radiografisk respons

I RA-studie III, der pasienter behandlet med adalimumab hadde hatt revmatoid artritt i gjennomsnittlig 11 år, ble den strukturelle leddskaden vurdert radiografisk og uttrykt som endringer i den modifiserte Total Sharp Score (TSS) og dens delkomponenter, erosjonsscoren og leddspaltescoren. Adalimumab/metotreksat pasienter viste signifikant mindre radiografisk progresjon enn pasienter som kun fikk metotreksat ved 6 og 12 måneder (se tabell 10).

I den åpne oppfølgingsstudien av RA-studie III opprettholdes reduksjonen i progresjonshastighet på strukturell skade hos en gruppe av pasienter i 8 og 10 år. 81 av 207 pasienter opprinnelig behandlet med 40 mg adalimumab annenhver uke ble radiografisk undersøkt etter 8 år. Blant disse viste 48 pasienter ingen progresjon på strukturell skade, definert ved forandring fra baseline i mTSS på 0,5 eller lavere. 79 av 207 pasienter opprinnelig behandlet med 40 mg adalimumab annenhver uke ble radiografisk undersøkt etter 10 år. Blant disse viste 40 pasienter ingen progresjon på strukturell skade, definert ved forandring fra baseline i mTSS på 0,5 eller lavere.

**Tabell 10. Radiografisk gjennomsnittlig endring over 12 måneder i RA-studie III**

|                         | <b>Placebo<br/>/MTX<sup>a</sup></b> | <b>Adalimumab/<br/>MTX 40 mg<br/>annen hver<br/>uke</b> | <b>Placebo/MTX –<br/>adalimumab/MTX<br/>(95 %<br/>konfidensintervall<sup>b</sup>)</b> | <b>p-verdi</b>       |
|-------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Total Sharp Score       | 2,7                                 | 0,1                                                     | 2,6 (1,4, 3,8)                                                                        | < 0,001 <sup>c</sup> |
| Erosjonsscore           | 1,6                                 | 0,0                                                     | 1,6 (0,9, 2,2)                                                                        | < 0,001              |
| JSN <sup>d</sup> -score | 1,0                                 | 0,1                                                     | 0,9 (0,3, 1,4)                                                                        | 0,002                |

<sup>a</sup> Metotreksat.

<sup>b</sup> 95 % konfidensintervall for forskjellen i score mellom metotreksat og adalimumab.

<sup>c</sup> Basert på rankanalyse.

<sup>d</sup> Joint Space Narrowing.

I RA-studie V ble strukturell leddskade vurdert radiografisk og uttrykt som en endring i modifisert Total Sharp Score (se tabell 11).

**Tabell 11. Radiografisk gjennomsnittlig endring ved uke 52 i RA-studie V**

|                   | <b>MTX<br/>n=257<br/>(95 % KI)</b> | <b>Adalimumab<br/>n=274<br/>(95 % KI)</b> | <b>Adalimumab/<br/>MTX<br/>n=268<br/>(95 % KI)</b> | <b>p-verdi<sup>a</sup></b> | <b>p-verdi<sup>b</sup></b> | <b>p-verdi<sup>c</sup></b> |
|-------------------|------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 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                    |
| Erosjonssco       | 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                      |

<sup>a</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av metotreksat monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U-testen.

<sup>b</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U-testen.

<sup>c</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og metotreksat monoterapi med Mann-Whitney U-testen.

Etter behandling i 52 uker og 104 uker var andelen pasienter uten progresjon (forandring i den modifiserte totale Sharp score  $\leq 0,5$  siden oppstart) signifikant høyere med kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat (henholdsvis 63,8 % og 61,2 %) sammenlignet med metotreksat 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 åpne forlengelsesfasen av RA-studie V var gjennomsnittlig endring fra baseline ved år 10 i modifisert total Sharp-score henholdsvis 10,8, 9,2 og 3,9 hos pasienter opprinnelig randomisert til metotreksat monoterapi, adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling. De tilsvarende andeler pasienter uten radiografisk progresjon var henholdsvis 31,3 %, 23,7 % og 36,7 %.

### Livskvalitet og fysisk funksjon

Helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble vurdert ved hjelp av uførhetsindeksen i spørreskjemaet for helseutredning (Health Assessment Questionnaire HAQ) i de fire opprinnelige, veldefinerte og kontrollerte studiene, som var et forhåndsspesifisert primærendepunkt ved uke 52 i RA-studie III. Alle doseringer/regimer for adalimumab i alle fire studier viste statistisk signifikant større forbedring i uførhetsindeksen til HAQ fra oppstart til 6. måned sammenlignet med placebo og i RA-studie III ble det samme observert ved uke 52. Resultater fra "Short Form Health Survey" (SF36) ved alle doseringer/regimer av adalimumab i alle de fire studiene støtter disse funnene, med statistisk signifikante poengverdier for «Physical Component Summary» (PCS), og dessuten statistisk

signifikante poengverdier for smerte- og vitalitetsområdet ved 40 mg dosert annenhver uke. Statistisk signifikant reduksjon i tretthet (fatigue) målt med poengverdier for funksjonell vurdering av behandling av kronisk sykdom (Functional assessment of chronic illness therapy – FACIT) ble observert i alle tre studier hvor det ble vurdert (RA-studiene I, III, IV).

I RA-studie III, vedvarte forbedringene i fysisk funksjon gjennom 520 uker (120 måneder) med åpen behandling hos de fleste pasienter som oppnådde forbedring i fysisk funksjon og fortsatte behandlingen. Forbedring i livskvalitet ble målt opptil 156 uker (36 måneder) og forbedringen vedvarte gjennom denne perioden.

I RA-studie V viste forbedring i uførhetsindeksen til HAQ og den fysiske delen av SF 36, større forbedring ( $p < 0,001$ ) for kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat i forhold til metotreksat monoterapi og adalimumab monoterapi ved uke 52, noe som ble opprettholdt gjennom uke 104. Blant de 250 pasientene som fullførte den åpne forlengelsesstudien, ble forbedringer i fysisk funksjon opprettholdt gjennom 10 år med behandling.

### *Aksial spondylartritt*

#### *Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)*

Adalimumab 40 mg annenhver uke ble vurdert i to randomiserte, 24 ukers, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med 393 pasienter som hadde aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) (gjennomsnittlig score for sykdomsaktivitet [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 6,3 i alle gruppene ved behandlingsstart), og som hadde respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling. 79 (20,1 %) av pasientene ble behandlet samtidig med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs), og 37 (9,4 %) av pasientene ble behandlet samtidig med glukokortikoider. Den blinde perioden ble etterfulgt av en åpen behandlingsperiode hvor pasientene fikk adalimumab 40 mg annenhver uke subkutant i inntil 28 uker. Pasienter ( $n=215$ , 54,7 %) som ikke klarte å oppnå ASAS 20 i uke 12 eller 16 eller 20 fikk behandling med adalimumab 40 mg annenhver uke subkutant og ble deretter regnet som ikke-responderende i de dobbeltblinde statistiske analysene.

I en større AS-studie I med 315 pasienter viste resultatene en statistisk signifikant forbedring av sykdomstegn og symptomene på Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) hos de pasientene som fikk adalimumab sammenlignet med placebo. Signifikant respons ble observert først i uke 2 og vedvarte i 24 uker (tabell 12).

**Tabell 12. Effekterespons hos pasienter med ankyloserende spondylitt (AS) i placebokontrollert studie – Studie I – Reduksjon av sykdomstegn og symptomer**

| Respons                | Placebo<br>n=107 | Adalimumab<br>n=208 |
|------------------------|------------------|---------------------|
| ASAS <sup>a</sup> 20   |                  |                     |
| Uke 2                  | 16 %             | 42 %***             |
| Uke 12                 | 21 %             | 58 %***             |
| Uke 24                 | 19 %             | 51 %***             |
| ASAS 50                |                  |                     |
| Uke 2                  | 3 %              | 16 %***             |
| Uke 12                 | 10 %             | 38 %***             |
| Uke 24                 | 11 %             | 35 %***             |
| ASAS 70                |                  |                     |
| Uke 2                  | 0 %              | 7 %**               |
| Uke 12                 | 5 %              | 23 %***             |
| Uke 24                 | 8 %              | 24 %***             |
| BASDAI <sup>b</sup> 50 |                  |                     |
| Uke 2                  | 4 %              | 20 %***             |

| Respons | Placebo<br>n=107 | Adalimumab<br>n=208 |
|---------|------------------|---------------------|
| Uke 12  | 16 %             | 45 %***             |
| Uke 24  | 15 %             | 42 %***             |

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

<sup>a</sup> Assessments in Ankylosing Spondylitis

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Pasientene som ble behandlet med adalimumab hadde signifikant større forbedring i både SF36 og Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) ved uke 12, og dette vedvarte til uke 24.

Lignende tendenser (ikke alle statistisk signifikante) ble sett i en mindre randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert AS-studie II med 82 voksne pasienter med aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt).

#### Aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblinde placebokontrollerte studier hos pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt (nr-axSpA). Studie nr-axSpA I evaluerte pasienter med aktiv nr-axSpA. Studie nr-axSpA II var en seponeringsstudie hos aktive nr-axSpA-pasienter som oppnådde remisjon under behandling med adalimumab i åpen studieperiode.

#### Studie nr-axSpA I

I studie nr-axSpA I ble adalimumab 40 mg annenhver uke vurdert hos 185 pasienter i en randomisert, 12 ukers dobbeltblindet, placebokontrollert studie hos pasienter med aktiv nr-axSpA (gjennomsnittlig baseline-score for sykdomsaktivitet [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 6,4 for pasienter behandlet med adalimumab og 6,5 for pasienter som fikk placebo) som har hatt utilstrekkelig respons på eller intoleranse overfor  $\geq 1$  NSAIDs, eller en kontraindikasjon for NSAIDs.

33 (18 %) pasienter ble samtidig behandlet med sykdomsmodifiserende anti-revmatiske legemidler, og 146 (79 %) pasienter med NSAIDs ved baseline. Den dobbeltblinde perioden ble etterfulgt av en åpen behandlingsperiode hvor pasientene får adalimumab 40 mg annenhver uke subkutan inntil ytterligere 144 uker. Resultatene ved uke 12 viste statistisk signifikant forbedring av sykdomstegn og symptomer på aktiv nr-axSpA hos pasienter behandlet med adalimumab sammenlignet med placebo (tabell 13).

**Tabell 13. Effekterespons i placebokontrollert studie nr-axSpA I**

| Dobbeltblindet Respons ved uke 12                      | Placebo<br>n=94 | Adalimumab<br>n=91 |
|--------------------------------------------------------|-----------------|--------------------|
| ASAS <sup>a</sup> 40                                   | 15 %            | 36 %***            |
| ASAS 20                                                | 31 %            | 52 %**             |
| ASAS 5/6                                               | 6 %             | 31 %***            |
| ASAS delvis remisjon                                   | 5 %             | 16 %*              |
| BASDAI <sup>b</sup> 50                                 | 15 %            | 35 %**             |
| ASDAS <sup>c,d,e</sup>                                 | -0,3            | -1,0***            |
| ASDAS inaktiv sykdom                                   | 4 %             | 24 %***            |
| hs-CRP <sup>d,f,g</sup>                                | -0,3            | -4,7***            |
| SPARCC <sup>h</sup> MR sakroiliakalledd <sup>d,i</sup> | -0,6            | -3,2**             |
| SPARCC MR ryggrad <sup>d,j</sup>                       | -0,2            | -1,8**             |

<sup>a</sup> Assessment of SpondyloArthritis International Society

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

<sup>c</sup> Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

<sup>d</sup> gjennomsnittlig endring fra baseline

<sup>e</sup> n=91 placebo og n = 87 adalimumab

| <b>Dobbeltblindet<br/>Respons ved uke 12</b> | <b>Placebo<br/>n=94</b> | <b>Adalimumab<br/>n=91</b> |
|----------------------------------------------|-------------------------|----------------------------|
|----------------------------------------------|-------------------------|----------------------------|

<sup>f</sup> høysensitivt C-reaktivt protein (mg/l)

<sup>g</sup> n=73 placebo og n = 70 adalimumab

<sup>h</sup> Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

<sup>i</sup> n=84 placebo og adalimumab

<sup>j</sup> n=82 placebo og n=85 adalimumab

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

I den åpne forlengelsesstudien ble forbedringer i tegn og symptomer opprettholdt ved behandling med adalimumab til og med uke 156.

#### Hemming av inflammasjon

Signifikante forbedringer i tegn på inflammasjon målt ved hs-CRP og MR av både sakroilikallegg og ryggrad ble opprettholdt hos pasienter behandlet med adalimumab til og med henholdsvis uke 156 og uke 104.

#### Livskvalitet og fysisk funksjon

Helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble vurdert ved hjelp av spørreskjemaene HAQ-S og SF-36. Adalimumab viste statistisk signifikant større forbedring i HAQ-S total score og «SF-36 Physical Component Score» (PCS) fra baseline til uke 12 sammenlignet med placebo. Forbedring i helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble opprettholdt under den åpne forlengelsen til og med uke 156.

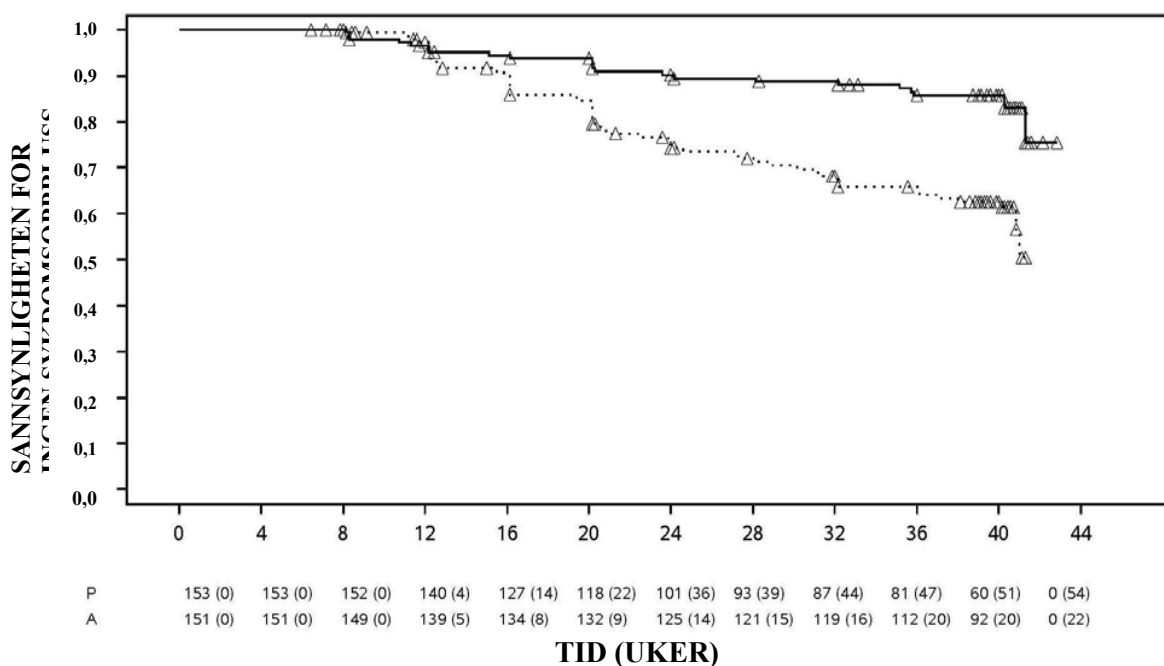
#### Studie nr-axSpA II

673 pasienter med aktiv nr-axSpA (gjennomsnittlig baseline sykdomsaktivitet [BASDAI] var 7,0) som hadde en utilstrekkelig respons til  $\geq 2$  NSAIDs, eller en intoleranse for eller en kontraindikasjon for NSAIDs ble inkludert i den åpne studieperioden av nr-axSpA II hvor de fikk adalimumab 40 mg annenhver uke i 28 uker.

Disse pasientene hadde også objektive bevis på inflammasjon i sakroilikallegdene eller ryggraden vist ved MR eller forhøyet hs-CRP. Pasientene som oppnådde vedvarende remisjon i minst 12 uker ( $n=305$ ) (ASDAS  $< 1,3$  ved ukene 16, 20, 24 og 28) i løpet av den åpne studieperioden ble randomisert til å få enten fortsatt behandling med adalimumab 40 mg annenhver uke ( $n=152$ ) eller placebo ( $n=153$ ) i ytterligere 40 uker i en dobbeltblind, placebokontrollert periode (total studievarighet på 68 uker). Pasienter som fikk sykdomsoppbluss i løpet av den dobbeltblinde perioden fikk adalimumab 40 mg annenhver uke som «rescue»-behandling i minst 12 uker.

Det primære endepunktet var andel pasienter som ikke hadde sykdomsoppbluss ved uke 68 av studien. Oppbluss var definert som ASDAS  $\geq 2,1$  på to etterfølgende studiebesøk med fire ukers mellomrom. En større andel av pasientene som fikk adalimumab hadde ikke sykdomsoppbluss i løpet av den dobbeltblinde perioden sammenlignet med de som fikk placebo (70,4 % vs. 47,1 %,  $p < 0,001$ ) (figur 1).

#### Figur 1. Kaplan-Meier-kurver som oppsummerer tid til sykdomsoppbluss i studie nr-axSpA II



Behandling — — Placebo — — Adalimumab Δ sensurert  
 Merk: P = Placebo (antall med risiko for oppbluss (har fått oppbluss)); A = Adalimumab (antall med risiko for oppbluss (har fått oppbluss)).

Blant de 68 pasientene som fikk sykdomsoppbluss i gruppen som fikk seponert behandling fullførte 65 12 uker «rescue»-behandling med adalimumab, hvorav 37 (56,9 %) gjenvant remisjon (ASDAS < 1,3) etter å ha gjenopptatt 12 uker med åpen behandling.

Ved uke 68 viste pasienter som fikk kontinuerlig Amsparity-behandling statistisk signifikant større forbedring av tegn og symptomer på aktiv nr-axSpA sammenlignet med pasienter som fikk seponert behandling i den dobbeltblinde studieperioden (tabell 14).

**Tabell 14. Effekterespons i den placebokontrollerte perioden for studie nr-axSpA II**

| Dobbeltblind respons i uke 68       | Placebo<br>n=153 | Adalimumab<br>n=152 |
|-------------------------------------|------------------|---------------------|
| ASAS <sup>a,b</sup> 20              | 47,1 %           | 70,4 %***           |
| ASAS <sup>a,b</sup> 40              | 45,8 %           | 65,8 %***           |
| ASAS <sup>a</sup> delvis remisjon   | 26,8 %           | 42,1 %**            |
| ASDAS <sup>c</sup> inaktiv sykdom   | 33,3 %           | 57,2 %***           |
| Delvis sykdomsoppbluss <sup>d</sup> | 64,1 %           | 40,8 %***           |

<sup>a</sup> Assessment of SpondyloArthritis International Society

<sup>b</sup> Baseline er definert som åpen studieperiode baseline når pasienter har aktiv sykdom.

<sup>c</sup> Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

<sup>d</sup> Delvis oppbluss er definert som ASDAS ≥ 1,3, men < 2,1 på 2 etterfølgende studiebesøk.

\*\*\*, \*\* Statistisk signifikant ved henholdsvis p < 0,001 og < 0,01 for alle sammenligninger mellom adalimumab og placebo.

### Psoriasisartritt

Adalimumab 40 mg annenhver uke er undersøkt hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv psoriasisartritt i to placebokontrollerte studier, PsA-studiene I og II. PsA-studie I med 24 ukers varighet behandlet 313 voksne pasienter som ikke hadde tilstrekkelig respons på ikke-steroid antiinflammatorisk behandling, hvorav omtrent 50 % brukte metotreksat. PsA-studie II med 12 ukers varighet, behandlet 100 pasienter som ikke hadde tilstrekkelig respons på DMARD-behandling. Etter avslutning av begge studiene gikk 383 pasienter videre i en åpen forlengelsesstudie hvor 40 mg adalimumab ble gitt annenhver uke.

Det er utilstrekkelig dokumentasjon av effekten av adalimumab hos pasienter med ankyloserende spondylittlignende psoriasisleddskade på grunn av lavt antall pasienter i studien.

**Tabell 15. ACR-respons i placebokontrollerte studier av psoriasisartritt (prosentandel av pasientene)**

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

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

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

N/A ikke aktuell

ACR-responser i PsA-studie I var lik både med og uten samtidig metotreksatbehandling. ACR-responser ble opprettholdt i opptil 136 uker i den åpne forlengesesstudien.

Radiografiske forandringer ble vurdert i studiene av psoriasisartritt. Røntgenbilder av hender, håndledd og føtter ble tatt ved oppstart og uke 24 i den dobbeltblinde delen av studien da pasientene fikk adalimumab eller placebo, og ved uke 48 da alle pasienter var med i den åpne delen og fikk adalimumab. En modifisert Total Sharp Score (mTSS) som inkluderte distale interfalangeale ledd (dvs. ikke identisk til TSS brukt for revmatoid artritt), var brukt.

Behandling med adalimumab reduserte progresjonshastigheten til perifer leddskade sammenlignet med placebo målt ved forandringer i mTSS fra behandlingsstart (gjennomsnitt ± SD) 0,8 ± 2,5 i placebogruppen (ved uke 24) sammenlignet med 0,0 ± 1,9, (p < 0,001) i adalimumab-gruppen (ved uke 48).

Hos pasienter som var behandlet med adalimumab og som ikke viste progresjon fra behandlingsstart til uke 48 (n=102), fortsatte 84 % å vise ingen radiografisk progresjon gjennom 144 uker med behandling. Pasienter behandlet med adalimumab hadde statistisk signifikant forbedring i fysisk funksjon vurdert ved HAQ og Short Form Health Survey (SF 36), sammenlignet med placebo ved uke 24. Pasientene viste fortsatt forbedret fysisk funksjon i opptil uke 136 i den åpne forlengesesstudien.

### *Psoriasis*

Sikkerhet og effekt av adalimumab har vært undersøkt hos voksne pasienter med kronisk plakkpsoriasis (≥ 10 % BSA og Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 eller ≥ 10) som var kandidater for systemisk behandling eller lysbehandling i randomiserte, dobbeltblinde studier. I psoriasisstudiene I og II var 73 % av pasientene tidligere behandlet med systemisk behandling eller lysbehandling. Sikkerhet og effekt av adalimumab ble også undersøkt hos voksne pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis med samtidig hånd og/eller fot psoriasis, som var kandidater for systemisk behandling i en randomisert, dobbeltblindet studie (Psoriasisstudie III).

Psoriasisstudie I (REVEAL) undersøkte 1212 pasienter innenfor tre behandlingsperioder. I periode A fikk pasientene placebo og adalimumab med en startdose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg annenhver uke én uke etter den første dosen. Etter 16 uker med behandling gikk pasienter som oppnådde minst en

PASI-respons på 75 (PASI score forbedring minst 75 % i forhold til behandlingsstart), videre til periode B og fikk «open-label» 40 mg adalimumab annenhver uke. Pasienter som opprettholdt  $\geq$  PASI 75-respons ved uke 33 og som var opprinnelig randomiserte til aktiv behandling i periode A, ble randomisert på nytt i periode C til å få 40 mg adalimumab annenhver uke eller placebo i ytterligere 19 uker. På tvers av alle behandlingsgrupper var den gjennomsnittlige PASI score 18,9 ved behandlingsstart, og Physician's Global Assessment (PGA) score var klassifisert fra «moderat» (53 % av de inkluderte pasientene) til «alvorlig» (41 %) eller «svært alvorlig» (6 %).

Psoriasisstudie II (CHAMPION) sammenlignet effekt og sikkerhet av adalimumab versus metotreksat og placebo hos 271 pasienter. Pasientene fikk enten placebo, en startdose på 7,5 mg metotreksat og deretter opptrapping av dosen frem til uke 12 med en maksimumsdose på 25 mg, eller en startdose på 80 mg adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (starter en uke etter den første dosen) i 16 uker. Det finnes ingen data som sammenligner adalimumab og metotreksat utover 16 uker. Pasienter som fikk metotreksat og som oppnådde  $\geq$  PASI 50-respons ved uke 8 og/eller 12, fikk ingen ytterligere doseøkning. På tvers av alle behandlingsgrupper var den gjennomsnittlige PASI score 19,7 ved behandlingsstart, og PGA score var klassifisert fra «mild» (< 1 %) til «moderat» (48 %) til «alvorlig» (46 %) eller «svært alvorlig» (6 %).

Pasientene som deltok i alle fase 2 og fase 3 psoriasisstudier var kvalifiserte til å delta i en åpen forlengelsesstudie, hvor adalimumab ble gitt i en tilleggsperiode på minst 108 uker.

I psoriasisstudiene I og II var et primærendepunkt andel pasienter som oppnådde PASI 75-respons fra behandlingsstart til uke 16 (se tabellene 16 og 17).

**Tabell 16. Psoriasisstudie I (REVEAL) – effektresultater ved 16 uker**

|                             | <b>Placebo<br/>n=398<br/>n (%)</b> | <b>Adalimumab 40 mg<br/>annenhver uke<br/>n=814<br/>n (%)</b> |
|-----------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| $\geq$ PASI 75 <sup>a</sup> | 26 (6,5)                           | 578 (70,9) <sup>b</sup>                                       |
| PASI 100                    | 3 (0,8)                            | 163 (20,0) <sup>b</sup>                                       |
| PGA: «Klar»/minimal         | 17 (4,3)                           | 506 (62,2) <sup>b</sup>                                       |

<sup>a</sup> Prosent av pasienter oppnådde PASI 75-respons ble beregnet som senterjustert rate

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , adalimumab vs. placebo

**Tabell 17. Psoriasisstudie II (CHAMPION) – effektresultater ved 16 uker**

|                     | <b>Placebo<br/>n=53<br/>n (%)</b> | <b>Metotreksat<br/>n=110<br/>n (%)</b> | <b>Adalimumab 40 mg<br/>annenhver uke<br/>n=108<br/>n (%)</b> |
|---------------------|-----------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| $\geq$ PASI 75      | 10 (18,9)                         | 39 (35,5)                              | 86 (79,6) <sup>a,b</sup>                                      |
| PASI 100            | 1 (1,9)                           | 8 (7,3)                                | 18 (16,7) <sup>c,d</sup>                                      |
| PGA: «Klar»/minimal | 6 (11,3)                          | 33 (30,0)                              | 79 (73,1) <sup>a,b</sup>                                      |

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  adalimumab vs. placebo

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  adalimumab vs. metotreksat

<sup>c</sup>  $p < 0,01$  adalimumab vs. placebo

<sup>d</sup>  $p < 0,05$  adalimumab vs. metotreksat

I psoriasisstudie I opplevde 28 % av pasientene som hadde PASI 75-respons og som var randomisert på nytt til placebo ved uke 33, «tap av tilfredsstillende respons» (PASI score etter uke 33 og ved eller før uke 52 som resulterte i < PASI 50-respons i forhold til baseline, med en minimum 6-punkts økning i PASI score i forhold til uke 33). Tilsvarende for pasienter som fortsatte med adalimumab var 5 %,  $p < 0,001$ . Av de pasientene som opplevde tap av tilfredsstillende respons etter ny randomisering til

placebo og som deretter ble inkludert i en åpen forlengelsesstudie, gjenvant 38 % (25/66) og 55 % (36/66) PASI 75-respons etter henholdsvis 12 og 24 uker med re-behandling.

Totalt 233 pasienter med PASI 75-respons ved uke 16 og 33 fikk kontinuerlig behandling med adalimumab i psoriasisstudie I i 52 uker, og fortsatte med adalimumab i en åpen forlengelsesstudie. PASI 75 og PGA «klar» eller minimal responsrate hos disse pasientene var henholdsvis 74,7 % og 59,0 % etter en periode på 108 uker i den åpne forlengelsesstudien (totalt 160 uker). I en analyse ble alle pasientene som hadde frafall pga. bivirkninger, mangel på effekt eller som dose-eskalerte, ansett som ikke-respondere. Hos disse pasientene var PASI 75 og PGA «klar» eller minimal responsrater henholdsvis 69,6 % og 55,7 % etter en tilleggsperiode på 108 uker i den åpne forlengelsesstudien (totalt 160 uker).

Totalt 347 stabile respondere deltok i en åpen forlengelsesstudie der seponering og re-behandling ble evaluert. Under seponeringsperioden kom symptomene på psoriasis tilbake over tid med en mediantid for tilbakefall (nedgang i PGA «moderat» eller verre) på ca. 5 måneder. Ingen av disse pasientene opplevde tilbakefall («rebound») under seponeringsperioden. Totalt 76,5 % (218/285) av pasientene som startet behandlingen på nytt hadde en PGA «klar» eller minimal respons etter 16 uker med behandling, uavhengig om de hadde tilbakefall under seponeringsperioden (69,1 % [123/178] og 88,8 % [95/107] henholdsvis for pasienter som hadde tilbakefall eller ikke hadde tilbakefall under seponeringsperioden). En tilsvarende sikkerhetsprofil ble observert under gjenopptagelse av behandlingen som før seponering.

Signifikant forbedring ved uke 16 fra behandlingsstart sammenlignet med placebo (studiene I og II) og metotreksat (studie II) ble vist i DLQI (Dermatology Life Quality Index). I studie I var også forbedringer i sammenlagt score for de fysiske og mentale komponentene i SF-36 signifikante sammenlignet med placebo.

I en åpen forlengelsesstudie hos pasienter som økte dosen fra 40 mg annenhver uke til 40 mg per uke på grunn av PASI-respons under 50 %, oppnådde 26,4 % (92/349) og 37,8 % (132/349) av pasientene PASI 75-respons ved henholdsvis uke 12 og 24.

Psoriasisstudie III (REACH) sammenlignet effekt og sikkerhet av adalimumab *versus* placebo hos 72 pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis og hånd og/eller fot psoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (med oppstart én uke etter den første dosen) eller placebo i 16 uker. Ved uke 16 hadde en statistisk signifikant større andel av pasientene som fikk adalimumab oppnådd PGA score «klar» eller «nesten klar» for hender og/eller føtter, sammenlignet med pasientene som fikk placebo (henholdsvis 30,6 % versus 4,3 %, [ $p = 0,014$ ]).

Psoriasisstudie IV sammenlignet effekt og sikkerhet av adalimumab *versus* placebo hos 217 voksne pasienter med moderat til alvorlig neglepsoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (med oppstart én uke etter den første dosen), eller placebo i 26 uker etterfulgt av en åpen forlengelsesperiode med adalimumabbehandling i ytterligere 26 uker. Vurdering av neglepsoriasis inkluderte Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) og Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (se tabell 18). Behandling med adalimumab viste en behandlingsfordel hos pasienter med neglepsoriasis med ulik grad av hudpåvirkning ( $BSA \geq 10\%$  (60 % av pasientene) og  $BSA < 10\%$  og  $\geq 5\%$  (40 % av pasientene)).

**Tabell 18. Psoriasisstudie IV Effekresultater ved 16, 26 og 52 uker**

| Endepunkt                                                | Uke 16<br>Placebokontrollert |                                                  | Uke 26<br>Placebokontrollert |                                                  | Uke 52<br>Åpen studie                        |
|----------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                                                          | Placebo<br>n=108             | Adalimumab<br>40 mg<br>annenhver<br>uke<br>n=109 | Placebo<br>n=108             | Adalimumab<br>40 mg<br>annenhver<br>uke<br>n=109 | Adalimumab<br>40 mg<br>annenhver uke<br>n=80 |
| ≥ mNAPSI 75 (%)                                          | 2,9                          | 26,0 <sup>a</sup>                                | 3,4                          | 46,6 <sup>a</sup>                                | 65,0                                         |
| PGA-F<br>«klar»/minimal og<br>≥ 2-grad<br>forbedring (%) | 2,9                          | 29,7 <sup>a</sup>                                | 6,9                          | 48,9 <sup>a</sup>                                | 61,3                                         |
| Prosentvis<br>endring i total<br>fingernegl NAPSI<br>(%) | -7,8                         | -44,2 <sup>a</sup>                               | -11,5                        | -56,2 <sup>a</sup>                               | -72,2                                        |

<sup>a</sup> p < 0,001, adalimumab vs. placebo

Pasienter behandlet med adalimumab viste ved uke 26 statistisk signifikante forbedringer sammenlignet med pasienter behandlet med placebo i DLQI.

#### *Hidrosadenitt*

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i randomiserte, dobbeltblinde, placebo-kontrollerte studier og en åpen forlengelsesstudie hos voksne pasienter med moderat til alvorlig hidrosadenitt (HS) som var intolerante, hadde en kontraindikasjon eller en utilstrekkelig respons over minst en 3 måneders behandlingsperiode med systemisk antibiotikabehandling. Pasientene i HS-I og HS-II hadde sykdomsgrad «Hurley Stage» II eller III med minst 3 abscesser eller inflammatoriske knuter/byller.

Studie HS-I (PIONEER I) undersøkte 307 pasienter innenfor to behandlingsperioder. I periode A fikk pasientene placebo eller adalimumab med en startdose på 160 mg ved uke 0, 80 mg ved uke 2 og 40 mg hver uke ved uke 4 til uke 11. Samtidig behandling med antibiotika ble ikke tillatt under studien. Etter 12 ukers behandling ble pasientene som fikk adalimumab i periode A re-randomisert i periode B til 1 av 3 behandlingsgrupper (40 mg adalimumab hver uke, 40 mg adalimumab annenhver uke eller placebo fra uke 12 til uke 35). Pasientene som fikk placebo i periode A ble gitt adalimumab 40 mg hver uke i periode B.

Studie HS-II (PIONEER II) undersøkte 326 pasienter innenfor to behandlingsperioder. I periode A fikk pasientene placebo eller adalimumab med en startdose på 160 mg ved uke 0, 80 mg ved uke 2 og 40 mg hver uke ved uke 4 til uke 11. I løpet av studien fortsatte 19,3 % av pasientene med samtidig oral antibiotikabehandling. Etter 12 ukers behandling ble pasientene som fikk adalimumab i periode A re-randomisert i periode B til 1 av 3 behandlingsgrupper (40 mg adalimumab hver uke, 40 mg adalimumab annenhver uke eller placebo fra uke 12 til uke 35). Pasientene som fikk placebo i periode A ble gitt placebo i periode B.

Pasientene som deltok i studiene HS-I og HS-II var kvalifisert til å være med i en åpen forlengelsesstudie hvor 40 mg adalimumab ble administrert hver uke. Gjennomsnittlig eksponering i alle adalimumab-populasjoner var 762 dager. Pasientene brukte topikal antiseptisk vask daglig gjennom alle de tre studiene.

### Klinisk respons

Reduksjon av inflammatoriske sår og hindring av forverrelse av abscesser og rennende fistler ble undersøkt ved å bruke «Hidradenitis Suppurativa Clinical Response» (HiSCR; minst en 50 % reduksjon i total antall abscesser og inflammatoriske byller/knuter uten økning i antall abscesser og ingen økning av antall rennende fistler i forhold til start). Reduksjon i HS-relaterte hudsmarter ble undersøkt ved bruk av «Numerisk Rating Scale» hos pasienter som gikk inn i studien med en startscore på 3 eller høyere på en 11-punkts skala.

Ved uke 12 oppnådde en signifikant høyere andel pasienter behandlet med adalimumab HiSCR versus de behandlet med placebo. Ved uke 12 opplevde en signifikant høyere andel pasienter i studien HS-II en klinisk relevant reduksjon av HS-relaterte hudsmarter (se tabell 19). Pasienter behandlet med adalimumab hadde signifikant redusert risiko for sykdomsoppbluss i løpet av de første 12 ukene med behandling.

**Tabell 19. Effektnesultater etter 12 uker, HS Studier I og II**

|                                                       | HS Studie I             |                              | HS Studie II            |                              |
|-------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------------|
|                                                       | Placebo                 | Adalimumab 40 mg<br>hver uke | Placebo                 | Adalimumab 40 mg<br>hver uke |
| Hidrosadenitt Klinisk<br>respons (HiSCR) <sup>a</sup> | n=154<br>40<br>(26,0 %) | n=153<br>64 (41,8 %)*        | n=163<br>45<br>(27,6 %) | n=163<br>96 (58,9 %)**       |
| ≥ 30 % reduksjon i<br>hudsmarter <sup>b</sup>         | n=109<br>27<br>(24,8 %) | n=122<br>34 (27,9 %)         | n=111<br>23<br>(20,7 %) | n=105<br>48 (45,7 %)**       |

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

<sup>a</sup> Blant alle randomiserte pasienter.

<sup>b</sup> Blant pasienter med HS-relaterte hudsmarter vurdert til ≥ 3 ved baseline, basert på «Numerisk Rating Scale» 0–10; 0 = ingen hudsmarter, 10 = hudsmarter så sterke man kan forestille seg.

Behandling med 40 mg adalimumab hver uke reduserte signifikant risikoen for forverrelse av abscesser og rennende fistler. I løpet av de første 12 ukene av studiene HS-I og HS-II opplevde omtrent dobbelt så mange pasienter i placebogruppen, sammenlignet med de i adalimumabgruppen, forverrelse av abscesser (henholdsvis 23,0 % vs. 11,4 %) og rennende fistler (henholdsvis 30,0 % vs. 13,9 %).

Større forbedringer ved uke 12 fra start sammenlignet med placebo ble vist i hudspesifikk helserelatert livskvalitet, målt ved bruk av Dermatology Life Quality Index (DLQI; studiene HS-I og HS-II), global pasienttilfredshet med legemiddelbehandling målt ved bruk av Treatment Satisfaction Questionnaire – medication (TSQM; studiene HS-I og HS-II) og fysisk helse målt ved bruk av den fysiske komponenten av SF-36 (studie HS-I).

Hos pasienter som fikk 40 mg adalimumab ukentlig med minst en delvis respons ved uke 12, var HiSCR-raten ved uke 36 høyere hos pasienter som fortsatte behandling med adalimumab ukentlig, enn hos pasienter der doseringsfrekvensen ble redusert til annenhver uke eller der behandlingen ble stoppet (se tabell 20).

**Tabell 20. Andel av pasienter<sup>a</sup> som oppnådde HiSCR<sup>b</sup> ved uke 24 og 36 etter behandlingsendring fra adalimumab hver uke ved uke 12**

|        | Placebo<br>(behandlingsstans)<br>n=73 | Adalimumab 40 mg<br>annenhver uke<br>n=70 | Adalimumab 40 mg<br>ukentlig<br>n=70 |
|--------|---------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------|
| Uke 24 | 24 (32,9 %)                           | 36 (51,4 %)                               | 40 (57,1 %)                          |
| Uke 36 | 22 (30,1 %)                           | 28 (40,0 %)                               | 39 (55,7 %)                          |

<sup>a</sup> Pasienter med minst en delvis respons på adalimumab 40 mg hver uke etter 12 ukers behandling.

|  | <b>Placebo<br/>(behandlingsstans)<br/>n=73</b> | <b>Adalimumab 40 mg<br/>annenhver uke<br/>n=70</b> | <b>Adalimumab 40 mg<br/>ukentlig<br/>n=70</b> |
|--|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|--|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|

<sup>b</sup> Pasienter som oppfylte protokollspesifiserte kriterier for tap av respons eller ingen forbedring ble pålagt å avbryte studiene og ble regnet som ikke-respondere.

Blant pasienter med minst en delvis respons ved uke 12 og som ukentlig fikk kontinuerlig adalimumab behandling var HiSCR-raten 68,3 % ved uke 48 og 65,1 % ved uke 96. Langtidsbehandling med 40 mg adalimumab ukentlig i 96 uker viste ingen nye funn vedrørende sikkerhet.

Blant pasienter der behandlingen med adalimumab ble avsluttet ved uke 12, i studiene HS-I og HS-II, gikk HiSCR-raten tilbake til nivåer tilsvarende de som ble observert før behandlingen ble stoppet (56,0 %) 12 uker etter reintroduksjon av 40 mg adalimumab hver uke.

### *Crohns sykdom*

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert hos over 1500 pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom (Crohn's Disease Activity Index (CDAI)  $\geq 220$  og  $\leq 450$ ) i randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier. Samtidige stabile doser med aminosalisylater, kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler var tillatt og 80 % av pasientene fortsatte å ta minst ett av disse legemidlene.

Induksjon av klinisk remisjon (definert som CDAI  $< 150$ ) ble vurdert i to studier, CD-studie I (CLASSIC I) og CD-studie II (GAIN). I CD-studie I ble 299 pasienter som aldri hadde brukt TNF-antagonister randomisert til en av fire behandlingsgrupper; placebo ved uke 0 og 2, 160 mg adalimumab ved uke 0 og 80 mg ved uke 2, 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2, og 40 mg ved uke 0 og 20 mg ved uke 2. I CD-studie II ble 325 pasienter som hadde mistet respons eller var intolerante for infliximab randomisert til enten 160 mg adalimumab ved uke 0 og 80 mg ved uke 2 eller placebo ved ukene 0 og 2. Primære ikke-respondere ble ekskludert fra studiene og disse pasientene ble derfor ikke evaluert videre.

Vedlikehold av klinisk remisjon ble vurdert i CD-studie III (CHARM). I CD-studie III fikk 854 pasienter 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2 (åpen behandling). Ved uke 4 ble pasientene randomisert til 40 mg annenhver uke, 40 mg hver uke, eller placebo. Studien varte i totalt 56 uker. Pasienter med klinisk respons (reduksjon i CDAI  $\geq 70$ ) ved uke 4 ble stratifisert og analysert separat fra de som ikke hadde klinisk respons ved uke 4. Nedtrapping av kortikosteroider ble tillatt etter uke 8

CD-studie I og CD-studie II induksjon av remisjon og responsnivåer er vist i tabell 21.

**Tabell 21. Induksjon av klinisk remisjon og respons (prosent av pasientene)**

|                             | <b>CD-studie I: Infliximab naive pasienter</b> |                                         |                                          | <b>CD-studie II: Infliximab erfarne pasienter</b> |                                           |
|-----------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                             | <b>Placebo<br/>n=74</b>                        | <b>Adalimumab<br/>80/40 mg<br/>n=75</b> | <b>Adalimumab<br/>160/80 mg<br/>n=76</b> | <b>Placebo<br/>n=166</b>                          | <b>Adalimumab<br/>160/80 mg<br/>n=159</b> |
| Uke 4                       |                                                |                                         |                                          |                                                   |                                           |
| Klinisk remisjon            | 12 %                                           | 24 %                                    | 36 %*                                    | 7 %                                               | 21 %*                                     |
| Klinisk respons<br>(CR-100) | 24 %                                           | 37 %                                    | 49 %**                                   | 25 %                                              | 38 %**                                    |

Alle p-verdier er parvise sammenligninger av forholdene adalimumab *versus* placebo

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

Lignende remisjonsnivåer ble observert ved uke 8 for induksjonsregimene med 160/80 mg og 80/40 mg, og bivirkninger ble hyppigere observert i gruppen med 160/80 mg.

Ved uke 4 i CD-studie III oppnådde 58 % (499/854) av pasienter klinisk respons og ble vurdert i den primære analysen. Av de som oppnådde klinisk respons ved uke 4, var 48 % tidligere behandlet med andre TNF-antagonister. Vedlikehold av remisjon og responsnivåer er vist i tabell 22. Resultater for klinisk remisjon var relativt konstante, uavhengig av tidligere behandling med TNF-antagonist.

Sykdomsrelatert sykehusinnleggelse og kirurgi var statistisk signifikant redusert med adalimumab sammenlignet med placebo ved uke 56.

**Tabell 22. Opprettholdelse av klinisk remisjon og respons (prosent av pasientene)**

|                                                              | <b>Placebo</b> | <b>40 mg adalimumab<br/>annenhver uke</b> | <b>40 mg adalimumab<br/>hver uke</b> |
|--------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Uke 26</b>                                                | <b>n=170</b>   | <b>n=172</b>                              | <b>n=157</b>                         |
| Klinisk remisjon                                             | 17 %           | 40 %*                                     | 47 %*                                |
| Klinisk respons (CR-100)                                     | 27 %           | 52 %*                                     | 52 %*                                |
| Pasienter i steroidfri remisjon $\geq$ 90 dager <sup>a</sup> | 3 % (2/66)     | 19 % (11/58)**                            | 15 % (11/74)**                       |
| <b>Uke 56</b>                                                | <b>n=170</b>   | <b>n=172</b>                              | <b>n=157</b>                         |
| Klinisk remisjon                                             | 12 %           | 36 %*                                     | 41 %*                                |
| Klinisk respons (CR-100)                                     | 17 %           | 41 %*                                     | 48 %*                                |
| Pasienter i steroidfri remisjon $\geq$ 90 dager <sup>a</sup> | 5 % (3/66)     | 29 % (17/58)*                             | 20 % (15/74)**                       |

\*  $p < 0,001$  for adalimumab *versus* placebo parvise sammenligninger av proporsjoner

\*\*  $p < 0,02$  for adalimumab *versus* placebo parvise sammenligninger av proporsjoner

<sup>a</sup> Av de som fikk kortikosteroider ved baseline

Blant pasienter som ikke viste respons ved uke 4, oppnådde 43 % av dem som fikk vedlikeholdsdose med adalimumab respons ved uke 12 sammenlignet med 30 % av de som fikk vedlikeholdsbehandling med placebo. Disse resultatene tyder på at pasienter som ikke viser respons ved uke 4 drar nytte av å fortsette med vedlikeholdsterapi til uke 12. Fortsatt terapi utover 12 uker resulterte ikke i signifikant høyere respons (se pkt. 4.2).

117/276 pasienter fra CD-studie I og 272/777 pasienter fra CD-studie II og III ble fulgt opp minst 3 år i åpen behandling med adalimumab. Henholdsvis 88 og 189 pasienter forble i klinisk remisjon. Klinisk respons (CR-100) ble opprettholdt hos henholdsvis 102 og 233 pasienter.

### Livskvalitet

CD-studie I og CD-studie II viste statistisk signifikant forbedring i sykdomsspesifikk livskvalitetsscore IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) ved uke 4 hos pasienter som var randomisert til adalimumab 80/40 mg og adalimumab 160/80 mg sammenlignet med placebo. Det samme ble også sett ved uke 26 og 56 i CD-studie III blant gruppene som fikk behandling med adalimumab sammenlignet med placebogruppen.

### Ulcerøs kolitt

Sikkerhet og effekt av flere doser adalimumab ble vurdert hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo score 6 til 12 med endoskopi subscore på 2 til 3) i randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier.

I studien UC-I ble 390 TNF-antagonistnaive pasienter randomisert til enten placebo ved uke 0 og 2, 160 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 80 mg ved uke 2, eller 80 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 40 mg ved uke 2. Etter uke 2 fikk pasientene i begge adalimumab-armene 40 mg annenhver uke. Klinisk remisjon (definert som Mayo score  $\leq$  2 uten subscore  $>$  1) ble vurdert ved uke 8.

I studien UC-II fikk 248 pasienter 160 mg adalimumab ved uke 0, 80 mg ved uke 2 og deretter 40 mg annenhver uke, og 246 pasienter fikk placebo. Kliniske resultater ble vurdert for induksjon av remisjon ved uke 8 og for vedlikehold av remisjon ved uke 52.

Pasienter indusert med 160/80 mg adalimumab oppnådde klinisk remisjon versus placebo ved uke 8 i statistisk signifikant større prosentandeler i studie UC-I (henholdsvis 18 % vs. 9 %,  $p=0,031$ ) og studie UC-II (henholdsvis 17 % vs. 9 %,  $p=0,019$ ). Blant pasienter som ble behandlet med adalimumab i studien UC-II og som var i remisjon ved uke 8, var 21/41 (51 %) også i remisjon ved uke 52.

Resultater for studiepopulasjonen fra UC-II er vist i tabell 23.

**Tabell 23. Respons, remisjon og tilheling av slimhinner i studie UC-II (prosent av pasientene)**

|                                                    | Placebo        | Adalimumab 40 mg annenhver uke |
|----------------------------------------------------|----------------|--------------------------------|
| <b>Uke 52</b>                                      | <b>n=246</b>   | <b>n=248</b>                   |
| Klinisk respons                                    | 18 %           | 30 %*                          |
| Klinisk remisjon                                   | 9 %            | 17 %*                          |
| Tilheling av slimhinner                            | 15 %           | 25 %*                          |
| Steroidfri remisjon i $\geq 90$ dager <sup>a</sup> | 6 %            | 13 %*                          |
|                                                    |                |                                |
| <b>Uke 8 og 52</b>                                 | <b>(n=140)</b> | <b>(n=150)</b>                 |
| Vedvarende respons                                 | 12 %           | 24 %**                         |
| Vedvarende remisjon                                | 4 %            | 8 %*                           |
| Vedvarende tilheling av slimhinner                 | 11 %           | 19 %*                          |

Klinisk remisjon er Mayo score  $\leq 2$  med ingen subscore  $> 1$ ;

Klinisk respons er reduksjon fra baseline i Mayo score  $\geq 3$  poeng og  $\geq 30$  % pluss en reduksjon i rektal blødning subscore (RMS)  $\geq 1$  eller en absolutt RBS på 0 eller 1;

\*  $p < 0,05$  for adalimumab vs. placebo, parvis sammenligning av proporsjoner

\*\*  $p < 0,001$  for adalimumab vs. placebo, parvis sammenligning av proporsjoner

<sup>a</sup> Av de som fikk kortikosteroider ved baseline

Av de pasientene som hadde en respons i uke 8, oppnådde 47 % respons, 29 % var i remisjon, 41 % hadde tilheling av slimhinner, og 20 % var i steroidfri remisjon i  $\geq 90$  dager ved uke 52.

Omtrent 40 % av pasientene i studien UC-II hadde tidligere vært behandlet med TNF-antagonisten infliximab uten tilfredsstillende effekt. Effekten av adalimumab hos disse pasientene ble redusert sammenlignet med det hos anti-TNF-naive pasienter. Blant pasienter som hadde mislyktes tidligere anti-TNF behandling, ble remisjon ved uke 52 oppnådd av 3 % på placebo og 10 % på adalimumab.

Pasienter fra studiene UC-I og UC-II hadde muligheten til å gå over i en åpen langsiktig forlengelsesstudie (UC-III). Etter 3 års behandling med adalimumab, fortsatte 75 % (301/402) å være i klinisk remisjon per partiell Mayo score.

#### Forekomst av sykehusinnleggelser

I løpet av 52 uker i studiene UC-I og UC-II ble det observert lavere forekomst av sykehusinnleggelser uansett årsak og UC-relaterte sykehusinnleggelser for behandlingsgruppen som fikk adalimumab sammenlignet med placebogruppen. Antall sykehusinnleggelser uansett årsak i adalimumab-gruppen var 0,18 per pasientår vs. 0,26 per pasientår i placebogruppen og tilsvarende utfall for UC-relaterte sykehusinnleggelser var 0,12 per pasientår vs. 0,22 per pasientår.

#### Livskvalitet

Behandling med adalimumab, i studien UC-II, førte til forbedring i IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) score.

## *Uveitt*

I to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (UV-I og -II) ble sikkerhet og effekt av adalimumab vurdert hos voksne pasienter med ikke-infeksiøs intermediær, posterior panuveitt, med unntak av pasienter med isolert anterior uveitt. Pasienter fikk placebo eller adalimumab med en oppstartsdose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg annenhver uke med start én uke etter oppstartsdosen. Samtidig behandling med stabile doser av ett ikke-biologisk immunsuppressivt legemiddel var tillatt.

UV I-studien undersøkte 217 pasienter med aktiv uveitt til tross for behandling med kortikosteroider (oral prednisondose på 10 til 60 mg/dag). Ved studiestart fikk alle pasientene en standardisert dose på 60 mg prednison/dag i 2 uker, etterfulgt av et obligatorisk nedtrappingsregime med fullstendig seponering av kortikosteroider ved uke 15.

UV II-studien undersøkte 226 pasienter med inaktiv uveitt som krever kronisk behandling med kortikosteroider (oral prednison på 10 til 35 mg/dag) ved baseline for å kontrollere sykdommen. Pasientene gjennomgikk deretter et obligatorisk nedtrappingsregime, med fullstendig seponering av kortikosteroider ved uke 19.

Det primære effektendepunktet i begge studier var «tid til behandlingssvikt». Behandlingssvikt var definert ut ifra resultatet av flere komponenter basert på inflammatoriske korioretinale og/eller inflammatoriske retinale vaskulære lesjoner, gradering av celler i fremre kammer («anterior chamber», AC), grad av uklarheter i glasslegemet («vitreous haze», VH) og beste korrigerte synsskarphet («best corrected visual acuity», BCVA).

Pasienter som fullførte UV I- og UV II-studiene ble inkludert i ikke-kontrollert langtids-forlengelsesstudie med en opprinnelig planlagt varighet på 78 uker. Pasienter fikk fortsette med studiemedisin etter uke 78, inntil de fikk tilgang på adalimumab.

## *Klinisk respons*

Resultatene fra begge studiene viste statistisk signifikant reduksjon i risiko for behandlingssvikt hos pasienter behandlet med adalimumab versus pasienter som fikk placebo (se tabell 24). Begge studiene viste en tidlig og vedvarende effekt av adalimumab på andelen av pasienter som opplevde behandlingssvikt *versus* pasienter som fikk placebo (se figur 2).

**Tabell 24. Tid til behandlingssvikt i UV I- og UV II-studiene**

| Analyse<br>Behandling                                                 | N   | Behandlingssvikt<br>N (%) | Median tid til<br>behandlingssvikt<br>(måneder) | HR <sup>a</sup> | 95 %<br>KI for<br>HR <sup>a</sup> | P-verdi <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------|-------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------|----------------------|
| <b>Tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 6 i UV I-studien</b>  |     |                           |                                                 |                 |                                   |                      |
| Primæranalyse (ITT)                                                   |     |                           |                                                 |                 |                                   |                      |
| Placebo                                                               | 107 | 84 (78,5)                 | 3,0                                             | --              | --                                | --                   |
| Adalimumab                                                            | 110 | 60 (54,5)                 | 5,6                                             | 0,50            | 0,36,<br>0,70                     | < 0,001              |
| <b>Tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 2 i UV II-studien</b> |     |                           |                                                 |                 |                                   |                      |
| Primæranalyse (ITT)                                                   |     |                           |                                                 |                 |                                   |                      |
| Placebo                                                               | 111 | 61 (55,0)                 | 8,3                                             | --              | --                                | --                   |
| Adalimumab                                                            | 115 | 45 (39,1)                 | NE <sup>c</sup>                                 | 0,57            | 0,39,<br>0,84                     | 0,004                |

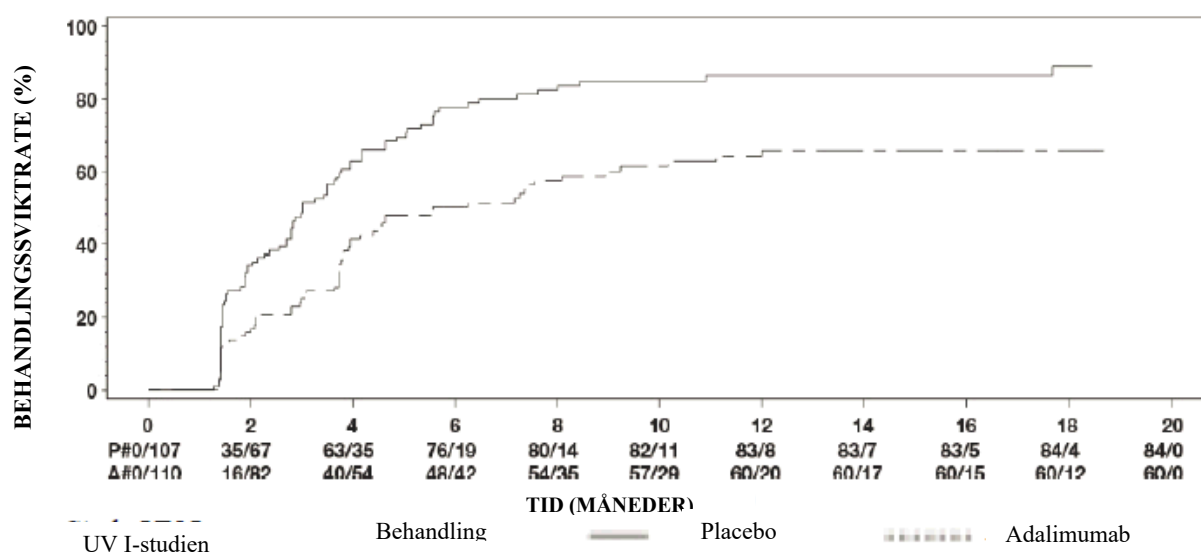
Merk: Behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (UV I-studien), eller ved eller etter uke 2 (UV II-studien), ble regnet som en hendelse. Frafall som skyldtes andre årsaker enn behandlingssvikt ble sensurert på tidspunktet for frafall.

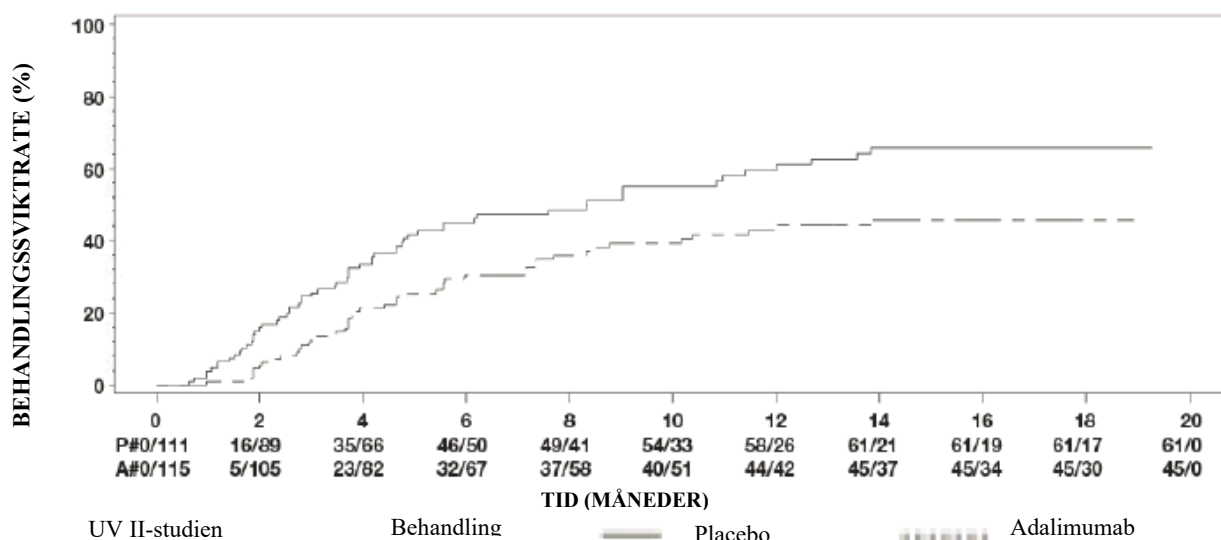
<sup>a</sup> HR av adalimumab vs. placebo fra «proporsjonal hazard regression» med behandling som faktor.

<sup>b</sup> 2-sidig p-verdi fra log rank test.

<sup>c</sup> NE = kan ikke estimeres. Færre enn halvparten av risikopasientene hadde en hendelse.

**Figur 2. Kaplan-Meier-kurver som oppsummerer tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (UV I-studien) eller uke 2 (UV II-studien)**





Merk: P# = Placebo (antall hendelser/antall i risiko); A# = Adalimumab (antall hendelser/antall i risiko).

I studie UV I ble statistisk signifikante forskjeller i favør av adalimumab versus placebo observert for hver komponent av behandlingssvikten. I studie UV II ble statistisk signifikante forskjeller observert kun for synsskarphet (BCVA), men de andre komponentene viste numerisk forskjell i favør adalimumab.

Av de 424 pasientene som ble inkludert i den ukontrollerte langtidsforlengelsesstudien av UV I og UV II, ble 60 pasienter vurdert som ikke-kvalifiserte (f.eks. på grunn av avvik eller på grunn av komplikasjoner sekundært til diabetisk retinopati, på grunn av kataraktoperasjon eller vitrektomi) og ble ekskludert fra den primære effektanalysen. Av de 364 gjenværende pasientene fullførte 269 pasienter (74 %) 78 uker med åpen adalimumabbehandling. Basert på observerte data («observed data approach») hadde 216 (80,3 %) inaktiv sykdom (ingen aktive inflammatoriske lesjoner, cellegradering i fremre kammer (AC)  $\leq 0,5+$ , uklarhet i glasslegemet («vitreous haze», VH) gradering  $\leq 0,5+$ ) med en samtidig steroiddose  $\leq 7,5$  mg per dag, og 178 (66,2 %) oppnådde steroidfri inaktiv sykdom. Beste korrigerte synsskarphet (BCVA) ble enten forbedret eller opprettholdt ( $< 5$  bokstaver svekkelse) i 88,6 % av øynene ved uke 78. Data etter uke 78 samsvarte generelt med disse resultatene, men antallet registrerte forsøkspersoner var lavere etter dette tidspunktet. Totalt sett blant pasientene som avsluttet studien, avsluttet 18 % på grunn av bivirkninger og 8 % på grunn av utilstrekkelig respons på adalimumabbehandling.

### Livskvalitet

Pasientrapporterte resultater vedrørende synsrelatert funksjon ble målt ved bruk av NEI VFQ-25 i begge kliniske studier. Numerisk forskjell i favør adalimumab ble vist for de fleste subscores med statistisk signifikante gjennomsnittlige forskjeller for generelt syn, øyesmerter, nærsyn, psykisk helse og total score i studie UV I, og for generelt syn og psykisk helse i studie UV II. Synsrelaterte effekter som ikke var numerisk i favør adalimumab var fargesyn i studie UV I og fargesyn, sidesyn og nærsyn i studie UV II.

### Immunogenisitet

Anti-adalimumab-antistoffer kan utvikles under adalimumabbehandling. Dannelse av anti-adalimumab-antistoffer er knyttet til økt clearance og redusert effekt av adalimumab. Det finnes ingen tydelig sammenheng mellom forekomsten av anti-adalimumab-antistoffer og forekomsten av bivirkninger.

## Pediatrisk populasjon

### *Juvenil idiopatisk artritt (JIA)*

#### Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i to studier (pJIA I og II) hos barn med aktiv polyartikulær eller polyartikulær juvenil idiopatisk artritt, som hadde en rekke med JIA utbruddsfaktorer (oftest revmatoid-faktor negativ eller positiv polyartritt og forlenget oligoartritt).

#### pJIA I

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en multisenter-, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppestudie hos 171 barn (4–17 år) med polyartikulær JIA. I den åpne, innledende fasen (open-label lead in phase, OL LI) ble pasientene stratifisert i to grupper; behandling med og uten metotreksat. Pasienter som var i den gruppen som ikke ble behandlet med metotreksat, hadde enten ikke brukt metotreksat tidligere, eller de hadde sluttet med metotreksat minst to uker før start av studien. Pasientene sto på stabile doser av NSAID-er og/eller prednison ( $\leq 0,2$  mg/kg/dag eller 10 mg/dag maksimum). I OL LI-fasen fikk alle pasienter 24 mg/m<sup>2</sup> opptil maksimum 40 mg adalimumab annenhver uke i 16 uker. Spredning av pasientene med hensyn til alder, minimum-, median- og maksimumdose under OL LI-fasen er vist i tabell 25.

**Tabell 25. Pasienters aldersspredning og adalimumabdose under OL LI-fasen**

| Aldersgruppe | Antall pasienter ved<br>behandlingsstart<br>n (%) | Minimum-, median- og<br>maksimumdose |
|--------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 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                      |

Pasienter som viste en pediatrisk ACR 30-respons ved uke 16, kunne randomiseres til den dobbeltblinde fasen og fikk enten adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> opptil maksimum 40 mg eller placebo annenhver uke i ytterligere 32 uker eller inntil sykdommen blusset opp. Kriterier for sykdomsoppbluss var definert som en forverring av  $\geq 30$  % siden behandlingsstart i  $\geq 3$  av 6 pediatrisk ACR-kjerne-kriterier,  $\geq 2$  aktive ledd og forbedring av  $> 30$  % i ikke flere enn 1 av 6 kriterier. Etter 32 uker eller ved sykdomsoppbluss kunne pasientene inkluderes i den åpne forlengelsesfasen (open-label extension phase, OLE).

**Tabell 26. Pediatrisk ACR 30-respons i JIA-studien**

| Gruppe                                                       | Metotreksat                |                             | Uten metotreksat       |                             |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------|-----------------------------|
| Fase                                                         |                            |                             |                        |                             |
| OL-LI 16 uker                                                |                            |                             |                        |                             |
| Pediatrisk ACR 30-respons (n/N)                              | 94,1 % (80/85)             |                             | 74,4 % (64/86)         |                             |
| Effektresultater                                             |                            |                             |                        |                             |
| Dobbelblind 32 uker                                          | Adalimumab/MTX<br>(N = 38) | Placebo/MTX<br>(N = 37)     | Adalimumab<br>(N = 30) | Placebo<br>(N = 28)         |
| Sykdomsoppblussing ved slutten av 32 uker <sup>a</sup> (n/N) | 36,8 % (14/38)             | 64,9 % (24/37) <sup>b</sup> | 43,3 % (13/30)         | 71,4 % (20/28) <sup>c</sup> |
| Mediantiden til sykdomsoppblussing                           | > 32 uker                  | 20 uker                     | > 32 uker              | 14 uker                     |

<sup>a</sup> Pediatrisk ACR 30/50/70-responser uke 48 var signifikant større enn til de pasientene som var behandlet med placebo

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> p = 0,031

Blant de som responderte ved uke 16 (n = 144), var pediatrisk ACR 30/50/70/90-responser vedlikeholdt i inntil seks år i OLE-fasen hos pasienter som fikk adalimumab gjennom hele studien. Totalt 19 pasienter, hvorav 11 fra baseline-aldersgruppen 4 til 12 år og 8 fra baseline-aldersgruppen 13 til 17 år, ble behandlet i 6 år eller lenger.

Responseren var generelt bedre, og færre pasienter utviklet antistoffer når de ble behandlet med kombinasjonen adalimumab og metotreksat sammenlignet med adalimumab alene. På bakgrunn av disse resultatene anbefales adalimumab til bruk i kombinasjon med metotreksat og til bruk som monoterapi hos pasienter som ikke kan bruke metotreksat (se pkt. 4.2).

## pJIA II

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en åpen, multisenterstudie hos 32 barn (2 – < 4 år eller fra 4 år og oppover med kroppsvekt < 15 kg) med moderat til alvorlig aktiv polyartikulær JIA. Pasientene fikk 24 mg per m<sup>2</sup> kroppsoverflate opptil maksimum 20 mg adalimumab annenhver uke som en enkeltdose via subkutan injeksjon i minst 24 uker. De fleste pasienter brukte metotreksat samtidig i løpet av studien, med færre rapporter om bruk av kortikosteroider eller NSAID-er.

Ped ACR 30-respons var 93,5 % og 90,0 % ved henholdsvis uke 12 og uke 24 ved bruk av observert data-tilnærming. Andelene av personer med Ped ACR 50/70/90 var 90,3 %/61,3 %/38,7 % og 83,3 %/73,3 %/36,7 % ved henholdsvis uke 12 og uke 24. Blant de som responderte (Pediatrisk ACR 30) ved uke 24 (n = 27 av 30 pasienter), ble Pediatrisk ACR 30-respons vedlikeholdt opptil 60 uker i OLE-fasen hos pasienter som fikk adalimumab gjennom hele denne perioden. I alt ble 20 personer behandlet i 60 uker eller lenger.

## Entesittrelatert artritt

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet multisenterstudie hos 46 pediatriske pasienter (6 til 17 år) med moderat entesittrelatert artritt. Pasientene ble randomisert til behandling med enten 24 mg per m<sup>2</sup> kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg adalimumab eller placebo annenhver uke i 12 uker. Den dobbeltblinde perioden ble etterfulgt av en åpen periode, hvor pasientene fikk 24 mg per m<sup>2</sup> kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg adalimumab subkutan annenhver uke i opptil ytterligere 192 uker. Det primære endepunktet var den prosentvise endringen, fra baseline til uke 12, i antall aktive ledd med artritt (hevelse, som ikke skyldes misdannelse, eller ledd med tap av bevegelse pluss smerter og/eller ømhet), som ble oppnådd med gjennomsnittlig prosentvis nedgang på -62,6 % (median prosentvis endring -88,9 %) hos pasienter i adalimumabgruppen sammenlignet med -11,6 % (median prosentvis endring -50,0 %) hos pasienter i

placebogruppen. Forbedring i antall aktive ledd med artritt ble opprettholdt til og med uke 156 for 26 av 31 (84 %) pasienter i adalimumabgruppen som forble i den åpne perioden av studien. Selv om det ikke er statistisk signifikant, viste de fleste av pasientene klinisk bedring i sekundære endepunkter som antall områder med entesitt, antall ømme ledd, antall hovne ledd, pediatrik ACR 50-respons, og pediatrik ACR 70-respons.

#### *Pediatrik plakksoriasis*

Effekten av adalimumab ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 114 pediatriske pasienter fra alderen 4 år med alvorlig kronisk plakksoriasis (definert ved PGA  $\geq 4$  eller  $> 20$  % BSA eller  $> 10$  % BSA inkludert veldig tykke lesjoner eller PASI  $\geq 20$  eller PASI  $\geq 10$  inkludert klinisk relevant påvirkning av ansikt, genitalia eller hånd/fot), som var utilstrekkelig behandlet med topikal behandling og helioterapi eller lysbehandling.

Pasientene fikk enten adalimumab 0,8 mg/kg annenhver uke (opptil 40 mg), 0,4 mg/kg annenhver uke (opptil 20 mg) eller metotreksat 0,1–0,4 mg/kg ukentlig (opptil 25 mg). Ved uke 16 hadde flere pasienter randomisert til adalimumab 0,8 mg/kg positiv respons (f.eks. PASI 75) sammenlignet med de som ble randomisert til gruppen med 0,4 mg/kg annenhver uke eller metotreksat.

**Tabell 27. Pediatrik plakksoriasis – effektresultater ved uke 16**

|                                  | <b>MTX<sup>a</sup><br/>N = 37</b> | <b>Adalimumab 0,8 mg/kg<br/>annenhver uke<br/>N = 38</b> |
|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------|
| PASI 75 <sup>b</sup>             | 12 (32,4 %)                       | 22 (57,9 %)                                              |
| PGA: «Klar»/minimal <sup>c</sup> | 15 (40,5 %)                       | 23 (60,5 %)                                              |

<sup>a</sup> MTX = metotreksat

<sup>b</sup> p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg vs. MTX

<sup>c</sup> p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg vs. MTX

Pasienter som oppnådde PASI 75 og PGA «klar» eller minimal, fikk stoppet behandlingen i opptil 36 uker og ble overvåket for tap av sykdomskontroll (f.eks. forverring av PGA med minst 2 i score). Pasientene ble deretter re-behandlet med adalimumab 0,8 mg/kg annenhver uke i 16 tilleggsuker, og responsraten observert under re-behandling var tilsvarende funn fra tidligere dobbeltblindet periode: PASI 75-respons på 78,9 % (15 av 19 personer) og PGA «klar» eller minimal på 52,6 % (10 av 19 personer).

I den åpne perioden av studien ble PASI 75 og PGA «klar» eller minimal opprettholdt i en tilleggsperiode på 52 uker uten nye sikkerhetsfunn.

#### *Hidrosadenitt hos ungdom*

Det finnes ingen kliniske studier med adalimumab hos ungdom med HS. Effekten av adalimumab for behandling av ungdom med HS er forventet basert på demonstrert effekt og eksponering-respons-forhold hos voksne pasienter med HS og sannsynligheten for at sykdomsforløpet, patofysiologi og effekt av legemidlet er vesentlig lik som for voksne ved de samme eksponeringsnivåer. Sikkerheten av den anbefalte dosen for adalimumab hos ungdom med HS er basert på sikkerhetsprofilen observert på tvers av indikasjonene ved bruk hos både voksne og pediatriske pasienter ved lik eller hyppigere dosering (se pkt. 5.2).

#### *Pediatrik Crohns sykdom*

Adalimumab ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet klinisk multisenterstudie designet for å vurdere effekt og sikkerhet av induksjons- og vedlikeholdsbehandling med doser avhengig av kroppsvekt ( $< 40$  kg eller  $\geq 40$  kg) hos 192 pediatriske pasienter i alderen mellom 6 og 17 år (inkludert) med moderat til alvorlig Crohns sykdom (CD), definert som Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) score  $> 30$ . Pasientene måtte ha mislyktes på konvensjonell behandling (inkludert et

kortikosteroid og/eller et immunmodulerende middel) for CD. Pasientene kan også tidligere ha mistet respons eller vært intolerante overfor infliximab.

Alle pasienter fikk åpen induksjonsbehandling med en dose basert på deres baseline kroppsvekt: 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2 for pasienter  $\geq 40$  kg, og henholdsvis 80 mg og 40 mg for pasienter  $< 40$  kg.

Ved uke 4 ble pasientene randomisert til vedlikeholdsbehandling 1:1 basert på deres kroppsvekt til enten lav dose eller standard dose som vist i tabell 28.

**Tabell 28. Vedlikeholdsbehandling**

| Pasientvekt  | Lav dose            | Standard dose       |
|--------------|---------------------|---------------------|
| $< 40$ kg    | 10 mg annenhver uke | 20 mg annenhver uke |
| $\geq 40$ kg | 20 mg annenhver uke | 40 mg annenhver uke |

### Effekresultater

Studiens primære endepunkt var klinisk remisjon ved uke 26, definert som PCDAI  $\leq 10$ .

Klinisk remisjon og klinisk respons (definert som reduksjon i PCDAI score på minst 15 poeng fra baseline) er presentert i tabell 29. Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler er presentert i tabell 30.

**Tabell 29. Pediatrisk CD-studie – PCDAI klinisk remisjon og respons**

|                  | Standard dose<br>40/20 mg annenhver<br>uke<br>N = 93 | Lav dose<br>20/10 mg annenhver<br>uke<br>N = 95 | P-verdi* |
|------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------|
| <b>Uke 26</b>    |                                                      |                                                 |          |
| Klinisk remisjon | 38,7 %                                               | 28,4 %                                          | 0,075    |
| Klinisk respons  | 59,1 %                                               | 48,4 %                                          | 0,073    |
| <b>Uke 52</b>    |                                                      |                                                 |          |
| Klinisk remisjon | 33,3 %                                               | 23,2 %                                          | 0,100    |
| Klinisk respons  | 41,9 %                                               | 28,4 %                                          | 0,038    |

\* p-verdi for standard dose *versus* lav dose sammenligning.

**Tabell 30. Pediatrisk CD-studie – Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler og fistelremisjon**

|                                                          | <b>Standard dose<br/>40/20 mg<br/>annenhver uke</b> | <b>Lav dose<br/>20/10 mg<br/>annenhver uke</b> | <b>P-verdi<sup>1</sup></b> |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Seponering av kortikosteroider</b>                    | <b>N = 33</b>                                       | <b>N = 38</b>                                  |                            |
| Uke 26                                                   | 84,8 %                                              | 65,8 %                                         | 0,066                      |
| Uke 52                                                   | 69,7 %                                              | 60,5 %                                         | 0,420                      |
| <b>Seponering av immunmodulerende midler<sup>2</sup></b> | <b>N = 60</b>                                       | <b>N = 57</b>                                  |                            |
| Uke 52                                                   | 30,0 %                                              | 29,8 %                                         | 0,983                      |
| <b>Fistelremisjon<sup>3</sup></b>                        | <b>N = 15</b>                                       | <b>N = 21</b>                                  |                            |
| Uke 26                                                   | 46,7 %                                              | 38,1 %                                         | 0,608                      |
| Uke 52                                                   | 40,0 %                                              | 23,8 %                                         | 0,303                      |

<sup>1</sup> p-verdi for standard dose *versus* lav dose sammenligning.

<sup>2</sup> Immunsuppressiv behandling kunne bare bli seponert ved eller etter uke 26 ved utprøvers diskresjon hvis pasienten oppfylte kriteriet for klinisk respons

<sup>3</sup> definert som en lukking av alle fistler som ble drenert ved baseline på minst 2 påfølgende post-baseline besøk

Statistisk signifikant økning (forbedring) fra baseline til uke 26 og 52 i Body Mass Index og veksthastighet ble observert for begge behandlingsgrupper.

Statistisk og klinisk signifikant forbedring fra baseline ble også observert i begge behandlingsgrupper for parametre innen livskvalitet (inkludert IMPACT III).

Ett hundre pasienter (n = 100) fra Pediatrisk CD-studien fortsatte i en åpen, langtids-, forlengelsesstudie. Etter 5 år med adalimumab-behandling var 74,0 % (37/50) av de 50 gjenværende pasientene i studien fortsatt i klinisk remisjon, og 92,0 % (46/50) av pasientene fortsatte å ha klinisk respons per PCDAI.

#### *Pedatrisk ulcerøs kolitt*

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet multisenterstudie hos 93 pediatriske pasienter fra 5 til 17 år med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt (Mayo score 6 til 12 med endoskopi subscore på 2 til 3 poeng, bekreftet etter sentral vurdering av endoskopien) som hadde en utilstrekkelig respons eller intoleranse overfor konvensjonell behandling. Omtrent 16 % av pasientene i studien hadde mislykket tidligere anti-TNF-behandling. Pasienter som fikk kortikosteroider ved studiestart kunne gradvis redusere kortikosteroidbehandlingen etter uke 4.

Under studiens induksjonsperiode ble 77 pasienter randomisert 3:2 til dobbeltblindet behandling med adalimumab med induksjonsdose på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1, og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2; eller en induksjonsdose på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0, placebo i uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2. Begge grupper fikk 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) i uke 4 og uke 6. Etter en endring i studiedesign fikk de resterende 16 pasientene som deltok i induksjonsperioden, åpen behandling med adalimumab med induksjonsdose på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1, og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2.

Ved uke 8 ble 62 pasienter som viste klinisk respons iht. Partiell Mayo Score (PMS: definert som en reduksjon i PMS  $\geq 2$  poeng og  $\geq 30$  % fra baseline), randomisert likt til dobbeltblindet vedlikeholdsbehandling med adalimumab med en dose på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke, eller en vedlikeholdsdose på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke. Før en endring i studiedesign ble ytterligere 12 pasienter, som viste klinisk respons iht. PMS, randomisert til å få placebo, men ble ikke inkludert i den bekreftende effektanalysen.

Sykdomsoppblussing ble definert som en økning i PMS på minst 3 poeng (for pasienter med PMS på 0 til 2 ved uke 8), minst 2 poeng (for pasienter med PMS på 3 til 4 ved uke 8), eller minst 1 poeng (for pasienter med PMS på 5 til 6 ved uke 8).

Pasienter som oppfylte kriteriene for sykdomsoppbluss ved eller etter uke 12, ble randomisert for å få en gjentatt induksjonsdose på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) eller en dose på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) og fortsatte med deres respektive vedlikeholdsdose.

### Effekteresultater

De ko-primære endepunktene i studien var klinisk remisjon iht. PMS (definert som  $PMS \leq 2$  og ingen individuell subscore  $> 1$ ) ved uke 8, og klinisk remisjon iht. FMS (Full Mayo Score) (angitt som en Mayo score  $\leq 2$  og ingen individuell subscore  $> 1$ ) ved uke 52 hos pasienter som oppnådde klinisk respons iht. PMS ved uke 8.

Kliniske remisjonsrater per PMS ved uke 8 for pasienter i hver av de dobbeltblindede adalimumab-induksjonsgruppene er vist i tabell 31.

**Tabell 31. Klinisk remisjon iht. PMS ved uke 8**

|                  | <b>Adalimumab<sup>a</sup><br/>Maksimalt 160 mg ved uke 0<br/>/ placebo ved uke 1<br/>N = 30</b> | <b>Adalimumab<sup>b,c</sup><br/>Maksimalt 160 mg ved uke 0<br/>og uke 1<br/>N = 47</b> |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Klinisk remisjon | 13/30 (43,3 %)                                                                                  | 28/47 (59,6 %)                                                                         |

<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0, placebo i uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2

<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2

<sup>c</sup> Inkluderer ikke åpen induksjonsdose med adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2

Merknad 1: Begge induksjonsgrupper fikk 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) i uke 4 og uke 6

Merknad 2: Pasienter med manglende verdier i uke 8 ble ansett som ikke å ha oppnådd endepunktet

Hos pasienter som fikk adalimumab maksimale dobbeltblindede vedlikeholdsdoser på 40 mg annenhver uke (0,6 mg/kg) og 40 mg hver uke (0,6 mg/kg) ble klinisk remisjon iht. FMS hos pasienter med respons ved uke 8, klinisk respons iht. FMS (definert som en reduksjon i Mayo score  $\geq 3$  poeng og  $\geq 30$  % fra baseline) hos pasienter med respons ved uke 8, slimhinnetilheling (definert som Mayo endoskopi subscore  $\leq 1$ ) hos pasienter med respons ved uke 8, klinisk remisjon iht. FMS hos pasienter i remisjon ved uke 8, og andelen pasienter i kortikosteroidfri remisjon iht. FMS hos pasienter med respons ved uke 8 vurdert ved uke 52 (tabell 32).

**Tabell 32. Effekteresultater ved 52 uker**

|                                                                  | <b>Adalimumab<sup>a</sup><br/>Maksimalt 40 mg annenhver<br/>uke<br/>N = 31</b> | <b>Adalimumab<sup>b</sup><br/>Maksimalt 40 mg hver uke<br/>N = 31</b> |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Klinisk remisjon hos uke 8 PMS-respondere                        | 9/31 (29,0 %)                                                                  | 14/31 (45,2 %)                                                        |
| Klinisk respons hos uke 8 PMS-respondere                         | 19/31 (61,3 %)                                                                 | 21/31 (67,7 %)                                                        |
| Slimhinnetilheling hos uke 8 PMS-respondere                      | 12/31 (38,7 %)                                                                 | 16/31 (51,6 %)                                                        |
| Klinisk remisjon hos uke 8 PMS-pasienter i remisjon              | 9/21 (42,9 %)                                                                  | 10/22 (45,5 %)                                                        |
| Kortikosteroidfri remisjon hos uke 8 PMS-respondere <sup>c</sup> | 4/13 (30,8 %)                                                                  | 5/16 (31,3 %)                                                         |

<sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke

<sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke

<sup>c</sup> Hos pasienter som samtidig fikk kortikosteroider ved baseline

Merknad: Pasienter med manglende verdier ved uke 52 eller som ble randomisert til å få gjentatt induksjons- eller vedlikeholdsbehandling, ble ansett som ikke-responderende for endepunktene ved uke 52

Andre effektendepunkter inkluderte klinisk respons iht. Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) (definert som en reduksjon i PUCAI  $\geq 20$  poeng fra baseline) og klinisk remisjon iht. PUCAI (definert som PUCAI  $< 10$ ) ved uke 8 og uke 52 (tabell 33).

**Tabell 33. Endepunktresultater iht. PUCAI**

|                                                         | Uke 8                                                                                  |                                                                               |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                                                         | Adalimumab <sup>a</sup><br>Maksimalt 160 mg ved<br>uke 0 / placebo ved uke 1<br>N = 30 | Adalimumab <sup>b,c</sup><br>Maksimalt 160 mg ved uke 0<br>og uke 1<br>N = 47 |
| Klinisk remisjon iht. PUCAI                             | 10/30 (33,3 %)                                                                         | 22/47 (46,8 %)                                                                |
| Klinisk respons iht. PUCAI                              | 15/30 (50,0 %)                                                                         | 32/47 (68,1 %)                                                                |
|                                                         | Uke 52                                                                                 |                                                                               |
|                                                         | Adalimumab <sup>d</sup><br>Maksimalt 40 mg annenhver<br>uke<br>N = 31                  | Adalimumab <sup>e</sup><br>Maksimalt 40 mg hver uke<br>N = 31                 |
| Klinisk remisjon iht. PUCAI<br>hos uke 8 PMS-respondere | 14/31 (45,2 %)                                                                         | 18/31 (58,1 %)                                                                |
| Klinisk respons iht. PUCAI hos<br>uke 8 PMS-respondere  | 18/31 (58,1 %)                                                                         | 16/31 (51,6 %)                                                                |

<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0, placebo i uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2

<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1, og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2

<sup>c</sup> Inkluderer ikke åpen induksjonsdoser med adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2

<sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke

<sup>e</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke

Merknad 1: Begge induksjonsgrupper fikk 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) i uke 4 og uke 6

Merknad 2: Pasienter med manglende verdier ved uke 8 ble ansett som ikke å ha oppnådd endepunktene

Merknad 3: Pasienter med manglende verdier ved uke 52 eller som ble randomisert til å få gjentatt induksjons- eller vedlikeholdsbehandling, ble ansett som ikke-responderende for endepunktene ved uke 52

Av de adalimumab-behandlede pasientene som fikk gjentatt induksjonsbehandling i vedlikeholdsperioden, oppnådde 2/6 (33 %) klinisk respons iht. FMS ved uke 52.

### *Livskvalitet*

Kliniske forbedringer av betydning fra baseline ble observert i score fra IMPACT III og Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) for omsorgsperson, for gruppene behandlet med adalimumab.

Kliniske forbedringer (økninger) av betydning fra baseline i veksthastighet ble observert i gruppene behandlet med adalimumab, og kliniske forbedringer (økninger) av betydning fra baseline i Body Mass Index ble observert hos pasienter som fikk høy vedlikeholdsdose på maksimalt 40 mg (0,6 mg/kg) hver uke.

### *Pediatrisk uveitt*

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 90 pediatriske pasienter mellom 2 og  $< 18$  år med aktiv JIA-assosiert ikke-infeksiøs fremre uveitt, som ikke responderte på behandling etter minst 12 ukers behandling med metotreksat. Pasientene fikk

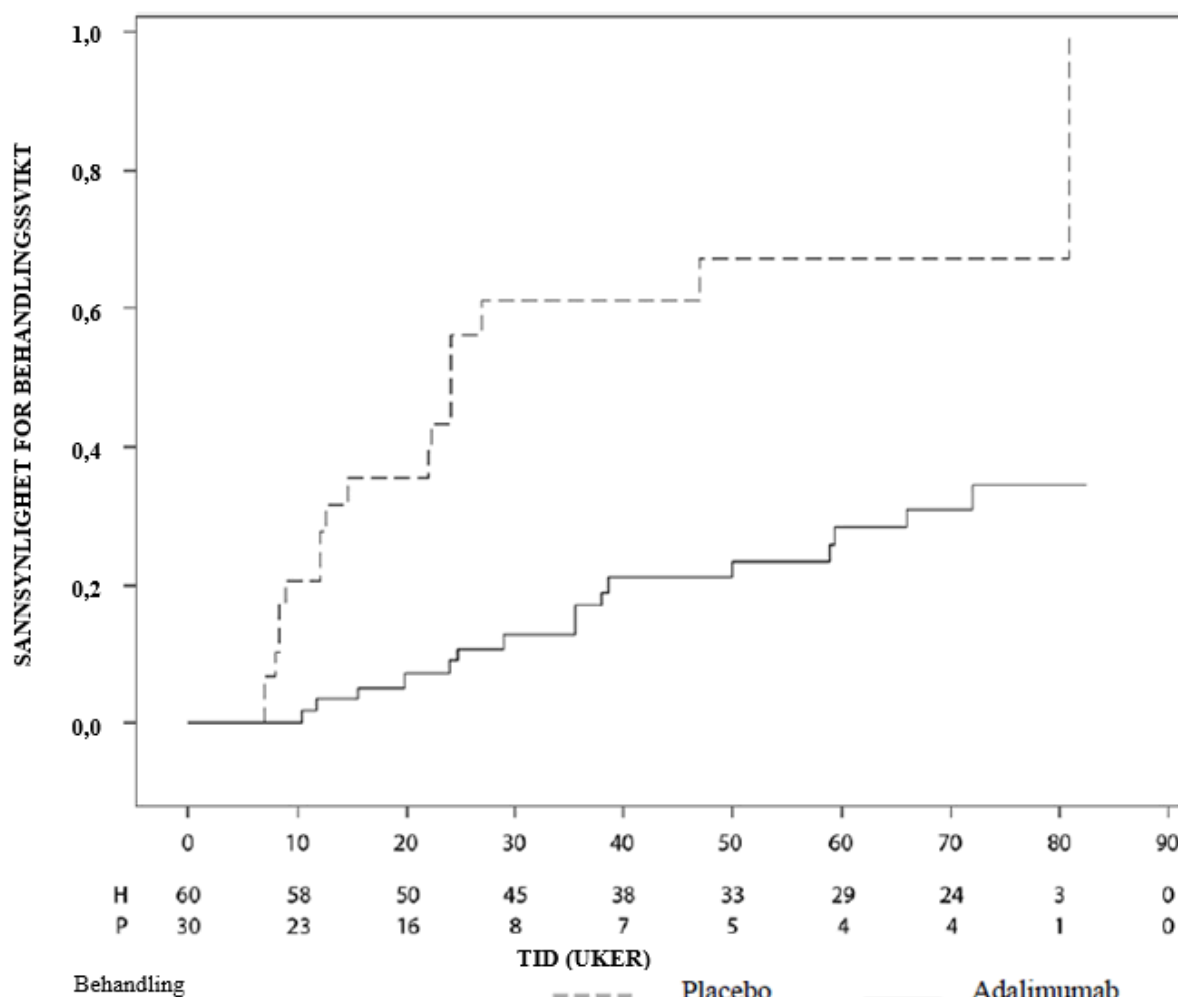
enten placebo eller 20 mg adalimumab (hvis < 30 kg) eller 40 mg adalimumab (hvis ≥ 30 kg) annenhver uke i kombinasjon med deres baselinedose av metotreksat.

Det primære endepunktet var tid til behandlingssvikt. Kriteriene som definerte behandlingssvikt, var forverret eller vedvarende okulær inflammasjon uten forbedring, delvis forbedring med utvikling av vedvarende okulære komorbiditeter eller forverring av okulære komorbiditeter, bruk av samtidige legemidler uten tillatelse, og behandlingspause i en lengre tidsperiode.

### Klinisk respons

Adalimumab forlenget tiden til behandlingssvikt signifikant, sammenlignet med placebo (se figur 3,  $p < 0,0001$  ved log rank test). Median tid til behandlingssvikt var 24,1 uker for pasienter behandlet med placebo. Det var ikke mulig å vurdere median tid til behandlingssvikt for pasienter behandlet med adalimumab, fordi mindre enn halvparten av pasientene opplevde behandlingssvikt. Adalimumab reduserte risikoen for behandlingssvikt signifikant med 75 % i forhold til placebo, som vist ved hazard ratio (HR = 0,25 [95 % KI: 0,12, 0,49]).

**Figur 3. Kaplan-Meier-kurve som viser tid til behandlingssvikt i studien med pediatrik uveitt**



Merknad: P = placebo (antall med risiko); H = adalimumab (antall med risiko).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon og distribusjon

Etter subkutan administrasjon av en enkeltdose på 40 mg er absorpsjonen og distribusjonen av adalimumab langsom, med maksimale serumkonsentrasjoner etter omkring 5 dager. Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengeligheten for adalimumab estimert fra tre studier etter en

enkelt dose på 40 mg gitt subkutan var 64 %. Etter enkelt doser administrert intravenøst i området 0,25 til 10 mg/kg, var konsentrasjonene proporsjonale med dosen. Etter doser på 0,5 mg/kg (~40 mg) varierte clearance fra 11 til 15 ml/time, distribusjonsvolumet ( $V_{ss}$ ) varierte fra 5 til 6 liter, og den gjennomsnittlige halveringstiden ved terminalfase var ca. to uker. Adalimumab-konsentrasjonene i synovialvæsken hos flere pasienter med revmatoid artritt varierte fra 31 til 96 % av konsentrasjonen i serum.

Etter subkutan administrasjon av 40 mg adalimumab annenhver uke hos voksne pasienter med revmatoid artritt (RA), var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon ved steady-state på henholdsvis omkring 5 mikrog/ml (uten samtidig metotreksat) og 8 til 9 mikrog/ml (med samtidig metotreksat). Bunnnivåene av adalimumab i serum ved steady-state økte omtrent proporsjonalt med dosen etter 20, 40 og 80 mg administrert subkutan annenhver uke og hver uke.

Etter administrering av 24 mg/m<sup>2</sup> (maksimum 40 mg) subkutan annenhver uke hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) i alderen 4 til 17 år, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state (verdier målt fra uke 20 til 48) på  $5,6 \pm 5,6$  mikrog/ml (102 % CV) for adalimumab uten samtidig bruk av metotreksat og  $10,9 \pm 5,2$  mikrog/ml (47,7 % CV) ved samtidig bruk av metotreksat.

Hos pasienter med polyartikulær JIA i alderen 2 til < 4 år eller fra 4 år og oppover og med kroppsvekt < 15 kg dosert med adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state  $6,0 \pm 6,1$  mikrog/ml (101 % CV) for adalimumab uten samtidig bruk av metotreksat og  $7,9 \pm 5,6$  mikrog/ml (71,2 % CV) ved samtidig bruk av metotreksat.

Etter administrering av 24 mg/m<sup>2</sup> (maksimum 40 mg) subkutan annenhver uke hos pasienter med entesittrelatert artritt i alderen 6 til 17 år, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state (verdier målt ved uke 24) på  $8,8 \pm 6,6$  mikrog/ml for adalimumab uten samtidig bruk av metotreksat og  $11,8 \pm 4,3$  mikrog/ml ved samtidig bruk av metotreksat.

Etter subkutan administrasjon av 40 mg adalimumab annenhver uke hos voksne pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt var gjennomsnittlig ( $\pm$ SD) bunnkonsentrasjon ved steady-state  $8,0 \pm 4,6$  mikrog/ml ved uke 68.

Hos voksne pasienter med psoriasis var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon ved steady-state 5 mikrog/ml under monoterapibehandling med 40 mg adalimumab annenhver uke.

Etter subkutan administrering av 0,8 mg/kg (maksimum 40 mg) annenhver uke hos pediatriske pasienter med kronisk plakksoriasis, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab ved steady-state ca.  $7,4 \pm 5,8$  mikrog/ml (79 % CV).

Hos voksne pasienter med hidrosadenitt gir en dose på 160 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 80 mg ved uke 2 en bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 7 til 8 mikrog/ml ved uke 2 og uke 4. Gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon i serum ved steady-state fra uke 12 til og med uke 36 var ca. 8 til 10 mikrog/ml under behandling med 40 mg adalimumab hver uke.

Eksposering for adalimumab hos ungdom med HS ble estimert ved å benytte farmakokinetisk populasjonsmodellering og simulering, basert på farmakokinetikk observert på tvers av indikasjoner ved bruk hos andre pediatriske pasienter (pediatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artritt, pediatrisk Crohns sykdom og entesittrelatert artritt). Anbefalt dosering hos ungdom med HS er 40 mg annenhver uke. Siden eksponeringen av adalimumab kan påvirkes av kroppsstørrelse, kan ungdom med høyere kroppsvekt og utilstrekkelig respons ha fordel av å bli behandlet med anbefalt dosering for voksne på 40 mg hver uke.

Hos pasienter med Crohns sykdom gir en induksjonsdose på 80 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 40 mg adalimumab uke 2 en bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 5,5 mikrog/ml under induksjonsperioden. En induksjonsdose på 160 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 80 mg adalimumab ved uke 2 ga en bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 12 mikrog/ml i

induksjonsperioden. Gjennomsnittlige bunnnivåer ved steady-state på ca. 7 mikrog/ml ble observert hos pasienter med Crohns sykdom som fikk en vedlikeholdsdose på 40 mg adalimumab annenhver uke.

Hos pediatriske pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom var den åpne adalimumab induksjonsdosen 160/80 mg eller 80/40 mg ved henholdsvis uke 0 og 2 avhengig av en kroppsvekt avskåret ved 40 kg. Ved uke 4 ble pasienter randomisert til vedlikeholdsbehandlingsgrupper 1:1 til enten standard dose (40/20 mg annenhver uke) eller lav dose (20/10 mg annenhver uke) basert på deres kroppsvekt. Gjennomsnittlige ( $\pm$ SD) bunnkonsentrasjoner av adalimumab i serum oppnådd ved uke 4 var  $15,7 \pm 6,6$  mikrog/ml for pasienter  $\geq 40$  kg (160/80 mg) og  $10,6 \pm 6,1$  mikrog/ml for pasienter  $< 40$  kg (80/40 mg).

For pasienter som fortsatte på deres randomiserte behandling, var gjennomsnittlige ( $\pm$ SD) bunnkonsentrasjoner av adalimumab ved uke 52  $9,5 \pm 5,6$  mikrog/ml for gruppen som fikk standard dose og  $3,5 \pm 2,2$  mikrog/ml for gruppen som fikk lav dose. Gjennomsnittlige bunnkonsentrasjoner ble vedlikeholdt hos pasienter som fortsatte på adalimumab behandling annenhver uke i 52 uker. For pasienter som økte dosen fra annenhver uke til ukentlig regime var gjennomsnittlige ( $\pm$ SD) serum konsentrasjoner av adalimumab ved uke 52  $15,3 \pm 11,4$  mikrog/ml (40/20 mg, ukentlig) og  $6,7 \pm 3,5$  mikrog/ml (20/10 mg, ukentlig).

Hos pasienter med ulcerøs kolitt gir en induksjonsdose på 160 mg adalimumab i uke 0 etterfulgt av 80 mg adalimumab i uke 2 en bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 12 mikrog/ml under induksjonsperioden. Gjennomsnittlige bunnnivåer ved steady-state på ca. 8 mikrog/ml ble observert hos pasienter med ulcerøs kolitt som fikk en vedlikeholdsdose på 40 mg adalimumab annenhver uke.

Etter subkutan administrasjon av en dose basert på kroppsvekten på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke til pediatriske pasienter med ulcerøs kolitt, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state  $5,01 \pm 3,28$  mikrog/ml ved uke 52. For pasienter som fikk 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke var gjennomsnittlig ( $\pm$ SD) bunnkonsentrasjon av adalimumab ved steady-state  $15,7 \pm 5,60$  mikrog/ml ved uke 52.

En induksjonsdose på 80 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 40 mg adalimumab annenhver uke med start fra uke 1 hos voksne pasienter med uveitt, resulterte i gjennomsnittlige steady-state-konsentrasjoner på ca. 8 til 10 mikrog/ml.

Eksposering for adalimumab hos pediatriske uveittpasienter ble estimert ved å benytte farmakokinetisk populasjonsmodellering og simulering, basert på farmakokinetikk observert på tvers av indikasjoner ved bruk hos andre pediatriske pasienter (pediatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artritt, pediatrisk Crohns sykdom og entesittrelatert artritt). Det foreligger ingen kliniske eksponeringsdata vedrørende bruk av induksjonsdose hos barn  $< 6$  år. De forventede eksponeringene indikerer at i fravær av metotreksat kan en induksjonsdose føre til en initial økning i systemisk eksponering.

Farmakokinetisk populasjons- og farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering og simulering antar sammenlignbar eksponering og effekt av adalimumab hos pasienter behandlet med 80 mg annenhver uke sammenlignet med 40 mg hver uke (inkludert voksne pasienter med RA, HS, UC, CD eller Ps, ungdom med HS, og pediatriske pasienter  $\geq 40$  kg med CD og UC).

#### Eksposering-responsforhold i pediatrisk populasjon

På bakgrunn av data fra kliniske studier hos pasienter med JIA (pJIA og ERA), ble et forhold mellom eksponering og respons etablert mellom plasmakonsentrasjoner og PedACR 50-respons. Den plasmakonsentrasjonen av adalimumab som tilsynelatende gir halvparten av maksimal PedACR 50-respons (EC50) var 3 mikrog/ml (95 % KI: 1-6 mikrog/ml).

Eksposering-responsforhold mellom adalimumabkonsentrasjon og effekt hos pediatriske pasienter med alvorlig kronisk plakkpsoriasis, ble etablert for henholdsvis PASI 75 og PGA klar eller minimal.

PASI 75 og PGA klar eller minimal økte med økte adalimumabkonsentrasjoner, begge med lignende tilsynelatende EC50 på omtrent 4,5 mikrog/ml (95 % KI 0,4–47,6 og 1,9–10,5, respektivt).

### Eliminasjon

Farmakokinetiske populasjonsanalyser med data fra over 1300 RA-pasienter viste en tendens mot høyere tilsynelatende clearance av adalimumab med økende kroppsvekt. Etter korrigering for vektforskjeller, syntes kjønn og alder å ha minimal effekt på clearance av adalimumab. Serumnivåene av fritt adalimumab (ikke bundet til antistoffer mot adalimumab, AAA) ble observert å være lavere hos pasienter med målbart AAA.

### Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Adalimumab har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på toksisitetstester etter enkelt dosering, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller gentoksitet.

En studie på embryoføtal utviklingstoksitet og perinatal utvikling som ble utført på cynomolgus-aper ved 0, 30 og 100 mg/kg (9-17 aper/gruppe) viste ingen tegn til fosterskader som skyldtes adalimumab. Verken karsinogenitetsstudier eller en standardutredning av fertilitet og postnatal toksitet er gjennomført med adalimumab på grunn av mangel på egnede modeller på antistoff med begrenset kryss-reaktivitet til TNF fra gnagere, samt utvikling av nøytraliserende antistoffer hos gnagere.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

L-histidin  
L-histidinhydrokloridmonohydrat  
Sukrose  
Edetatdinatriumdihydrat  
L-metionin  
Polysorbat 80  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar den ferdigfylte sprøyten eller den ferdigfylte pennen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

En enkelt Amsparity ferdigfylt sprøyte eller ferdigfylt penn kan oppbevares ved høyst 30 °C for en periode på opptil 30 dager. Sprøyten eller pennen må beskyttes mot lys, og kastes hvis den ikke brukes innen 30 dager.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

### Amsparity 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Amsparity 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning, endose i ferdigfylt sprøyte (type I-glass) med en stempelpropp (klorbutylgummi) og en kanyle med kanylehette (termoplastisk elastomer).

Pakninger:

- 1 ferdigfylt sprøyte (0,8 ml steril oppløsning) og 2 spritservietter. Hver ferdigfylte sprøyte er i en blisterpakning
- 2 ferdigfylte sprøyter (0,8 ml steril oppløsning) og 2 spritservietter. Hver ferdigfylte sprøyte er i en blisterpakning
- 4 ferdigfylte sprøyter (0,8 ml steril oppløsning) og 4 spritservietter. Hver ferdigfylte sprøyte er i en blisterpakning
- 6 ferdigfylte sprøyter (0,8 ml steril oppløsning) og 6 spritservietter. Hver ferdigfylte sprøyte er i en blisterpakning

### Amsparity 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Amsparity 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning, endose i ferdigfylt penn for pasientbruk inneholder en ferdigfylt sprøyte. Sprøyten inni pennen er lagd av type 1-glass med en stempelpropp (klorbutylgummi) og en kanyle med kanylehette (termoplastisk elastomer).

Pakninger:

- 1 ferdigfylt penn (0,8 ml steril oppløsning) og 2 spritservietter.
- 2 ferdigfylte penner (0,8 ml steril oppløsning) og 2 spritservietter.
- 4 ferdigfylte penner (0,8 ml steril oppløsning) og 4 spritservietter.
- 6 ferdigfylte penner (0,8 ml steril oppløsning) og 6 spritservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

### Amsparity 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

EU/1/19/1415/003  
EU/1/19/1415/004  
EU/1/19/1415/005  
EU/1/19/1415/006

### Amsparity 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

EU/1/19/1415/007  
EU/1/19/1415/008

EU/1/19/1415/009  
EU/1/19/1415/010

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. februar 2020  
19. september 2024

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG  
TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Wyeth BioPharma  
Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC  
One Burtt Road  
Andover, MA 01810  
USA

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Pfizer Service Company BV  
Hermeslaan 11  
1932 Zaventem  
Belgia

Eller

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Pasientkortet (voksne og barn) inneholder følgende hovedelementer

- infeksjoner, inkludert tuberkulose
- kreft
- problemer med nervesystemet
- vaksinasjoner

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Amsparity 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
adalimumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

En 0,4 ml ferdigfylt sprøyte inneholder 20 mg adalimumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, sukrose, edetatdinatriumdihydrat, L-metionin, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning

2 ferdigfylte sprøyter

2 spritservietter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Til bruk hos barn

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

|                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV<br/>UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)</b> |
|----------------------------------------------------|

EU/1/19/1415/001

|                              |
|------------------------------|
| <b>13. PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|------------------------------|

Lot

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING</b> |
|---------------------------------------------------|

|                           |
|---------------------------|
| <b>15. BRUKSANVISNING</b> |
|---------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Amsparity 20 mg

|                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

|                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR<br/>MENNESKER</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
<NN>

|                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP</b><br><b>TEKST PÅ BRETT</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                |
|--------------------------------|
| <b>1.     LEGEMIDLETS NAVN</b> |
|--------------------------------|

Amsparity 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
adalimumab

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>2.     NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|----------------------------------------------------------------|

Pfizer Europe MA EEIG

|                          |
|--------------------------|
| <b>3.     UTLØPSDATO</b> |
|--------------------------|

EXP

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>4.     PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|---------------------------------|

Lot

|                     |
|---------------------|
| <b>5.     ANNET</b> |
|---------------------|

Se pakningsvedlegg for informasjon om oppbevaring.

Kun til engangsbruk.

Til bruk hos barn

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**ETIKETT PÅ SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Amsparity 20 mg injeksjonsvæske  
adalimumab  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

20 mg/0,4 ml

**6. ANNET**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### YTTERKARTONG

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Amsparity 40 mg / 0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning  
adalimumab

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En 0,8 ml oppløsning i hetteglass inneholder 40 mg adalimumab.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, sukrose, edetatdinatriumdihydrat, L-metionin, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Inneholder 2 esker hver kun for én injeksjon

**Hver eske inneholder:**

1 hetteglass

1 steril injeksjonssprøyte

1 steril kanyle

1 steril hetteglassadapter

2 spritservietter

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til bruk hos barn

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

#### 8. UTLØPSDATO

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1415/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Amsparity 40 mg / 0,8 ml

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
<NN>

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****INDRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Amsparity 40 mg / 0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning  
adalimumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

En 0,8 ml oppløsning i hetteglass inneholder 40 mg adalimumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, sukrose, edetatdinatriumdihydrat, L-metionin, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

1 steril injeksjonssprøyte

1 steril kanyle

1 steril hetteglassadapter

2 spritservietter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Til bruk hos barn

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1415/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Amsparity 40 mg / 0,8 ml

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**ETIKETT PÅ HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Amsparity 40 mg / 0,8 ml injeksjonsvæske  
adalimumab  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

40 mg/0,8 ml

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Amsparity 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
adalimumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

En 0,8 ml ferdigfylt sprøyte inneholder 40 mg adalimumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, sukrose, edetatdinatriumdihydrat, L-metionin, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte

2 spritservietter

2 ferdigfylte sprøyter

2 spritservietter

4 ferdigfylte sprøyter

4 spritservietter

6 ferdigfylte sprøyter

6 spritservietter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1415/003  
EU/1/19/1415/004  
EU/1/19/1415/005  
EU/1/19/1415/006

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Amsparity 40 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

|                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
<NN>

|                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP</b><br><b>TEKST PÅ BRETT</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                |
|--------------------------------|
| <b>1.     LEGEMIDLETS NAVN</b> |
|--------------------------------|

Amsparity 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
adalimumab

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>2.     NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|----------------------------------------------------------------|

Pfizer Europe MA EEIG

|                          |
|--------------------------|
| <b>3.     UTLØPSDATO</b> |
|--------------------------|

EXP

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>4.     PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|---------------------------------|

Lot

|                     |
|---------------------|
| <b>5.     ANNET</b> |
|---------------------|

Se pakningsvedlegg for informasjon om oppbevaring.

Kun til engangsbruk

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT PÅ SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Amsparity 40 mg injeksjonsvæske  
adalimumab  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

40 mg/0,8 ml

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Amsparity 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn  
adalimumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

En 0,8 ml ferdigfylt penn inneholder 40 mg adalimumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, sukrose, edetatdinatriumdihydrat, L-metionin, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt penn

2 spritservietter

2 ferdigfylte penner

2 spritservietter

4 ferdigfylte penner

4 spritservietter

6 ferdigfylte penner

6 spritservietter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1415/007  
EU/1/19/1415/008  
EU/1/19/1415/009  
EU/1/19/1415/010

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Amsparity 40 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

|                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
<NN>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT PÅ PENN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Amsparity 40 mg injeksjonsvæske  
adalimumab  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

40 mg/0,8 ml

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Amsparity 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte adalimumab**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen til barnet ditt vil også gi deg et pasientkort som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før barnet ditt får Amsparity og under behandling med Amsparity. Ha dette pasientkortet på deg eller barnet ditt.
- Spør barnets lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg eller barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner barnet ditt.
- Kontakt ditt barns lege eller apotek dersom ditt barn opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Amsparity er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Amsparity
3. Hvordan du bruker Amsparity
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Amsparity
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Amsparity er og hva det brukes mot**

Amsparity inneholder virkestoffet adalimumab, et legemiddel som virker på kroppens immunforsvar.

Amsparity brukes til å behandle betennelsessykdommene beskrevet under:

- polyartikulær juvenil idiopatisk artritt
- pediatrik entesittrelatert artritt
- pediatrik plakkpsoriasis
- pediatrik Crohns sykdom
- pediatrik uveitt

Virkestoffet i Amsparity, adalimumab, er et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som fester seg til et spesifikt mål i kroppen.

Målet til adalimumab er et protein som kalles tumornekrosefaktor (TNF $\alpha$ ), som er involvert i immunforsvaret. Ved betennelsessykdommene ovenfor foreligger det i økte nivåer. Ved å feste seg til TNF $\alpha$  blokkerer Amsparity dets virkning og reduserer betennelsen ved disse tilstandene.

### Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt er en betennelsessykdom i leddene som vanligvis først oppstår i barndommen.

Amsparity brukes til å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos barn og ungdom fra 2 til 17 år. Det kan hende barnet ditt først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil barnet ditt få Amsparity for å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt.

### Pediatrisk entesittrelatert artritt

Pediatrisk entesittrelatert artritt er en betennelsessykdom i leddene og der senene er festet i bein.

Amsparity brukes til å behandle entesittrelatert artritt hos barn og ungdom fra 6 til 17 år. Det kan hende barnet ditt først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil barnet ditt få Amsparity for å behandle entesittrelatert artritt.

### Pediatrisk plakkpsoriasis

Plakkpsoriasis er en hudsykdom som forårsaker røde, flassende, tørre flekker på huden dekket med sølvfarget, skjellaktig hud. Plakkpsoriasis kan også påvirke neglene, føre til smuldring, fortykkelse og løsning fra neglesengen som kan være smertefullt. Psoriasis antas å skyldes et problem med kroppens immunforsvar som fører til en økt produksjon av hudceller.

Amsparity brukes til å behandle alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 4 til 17 år, hvor legemidler som påføres på huden og lysbehandling ikke har virket godt nok eller ikke er egnet.

### Pediatrisk Crohns sykdom

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i tarmen.

Amsparity brukes til å behandle Crohns sykdom hos barn fra 6 til 17 år.

Hvis barnet ditt har Crohns sykdom, vil barnet først få andre legemidler. Dersom barnet ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil barnet få Amsparity for å redusere sykdomstegn og symptomer på Crohns sykdom.

### Pediatrisk uveitt

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet. Denne betennelsen kan føre til nedsatt syn og/eller tilstedeværelse av flytende legemer i øyet (svarte prikker eller ujevne linjer som beveger seg over synsfeltet). Amsparity virker ved å redusere denne betennelsen.

Amsparity brukes til å behandle barn og ungdom over 2 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker fremre del av øyet.

Det kan hende barnet ditt først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil barnet ditt få Amsparity for å redusere tegn og symptomer på sykdommen.

## **2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Amsparity**

### **Bruk ikke Amsparity**

- Dersom barnet ditt er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

- Dersom barnet ditt har en alvorlig infeksjon, inkludert aktiv tuberkulose, sepsis (blodforgiftning) eller opportunistiske infeksjoner (uvanlige infeksjoner forbundet med et svekket immunforsvar). Det er viktig at du informerer barnets lege dersom barnet har symptomer på infeksjon, f.eks. feber, sår, tretthet, problemer med tennene (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).
- Dersom barnet ditt har moderat til alvorlig hjertesvikt. Det er viktig at du forteller barnets lege hvis ditt barn har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med barnets lege eller apotek før Amsparity brukes.

Det er viktig at du og barnets lege registrerer navn og batchnummer til legemidlet administrert til barnet ditt.

#### Allergiske reaksjoner

- Dersom barnet ditt får allergiske reaksjoner med symptomer som tetthet eller piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å injisere Amsparity, men kontakte barnets lege umiddelbart, siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.

#### Infeksjoner

- Dersom barnet ditt har en infeksjon, inkludert langtidsinfeksjon eller en infeksjon i én del av kroppen (f.eks. leggsår) må du snakke med barnets lege før Amsparity-behandling startes opp. Kontakt barnets lege hvis du er usikker.
- Barnet ditt kan lettere få infeksjoner mens han/hun behandles med Amsparity. Denne risikoen kan være større hvis barnet ditt har problemer med sin lungefunksjon. Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterier, eller andre opportunistiske infeksjoner (uvanlige smittefarlige organismer) og sepsis (blodforgiftning). I sjeldne tilfeller kan disse infeksjonene være livstruende. Det er viktig å fortelle barnets lege om eventuelle symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Barnets lege kan anbefale å stoppe Amsparity midlertidig.

#### Tuberkulose (TB)

- Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med adalimumab, kommer barnets lege til å undersøke om barnet har tegn eller symptomer på tuberkulose før Amsparity-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk evaluering som vil inkludere barnets sykdomshistorie og passende screeningtester (f.eks. røntgenbilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene bør registreres i pasientkortet til barnet ditt.
- Det er svært viktig at du forteller barnets lege om ditt barn noensinne har hatt tuberkulose, eller om han/hun har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Bruk ikke Amsparity hvis barnet ditt har aktiv tuberkulose.
- Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om barnet ditt har mottatt forebyggende behandling mot tuberkulose.
- Dersom symptomer på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, vekttap, energitap, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen må du fortelle barnets lege om det straks.

### Reise / tilbakevendende infeksjon

- Gi beskjed til barnets lege dersom barnet har bodd eller reist i områder hvor soppinfeksjoner som histoplasmosis, koksidiodomykose eller blastomykose er endemiske (forekommer).
- Gi beskjed til barnets lege om barnet ditt har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.
- Du og barnets lege bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner under behandling med Amsparity. Det er viktig at du forteller barnets lege dersom ditt barn får symptomer på infeksjoner, for eksempel feber, sår, trøtthet eller tannproblemer.

### Hepatitt B

- Gi beskjed til barnets lege dersom barnet ditt er bærer av hepatitt B-virus (HBV), dersom han/hun har aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror han/hun kan være utsatt for å få HBV. Ditt barns lege bør teste barnet ditt for HBV. Adalimumab kan reaktivere HBV-infeksjon hos personer som er bærere av viruset. I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis ditt barn tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV være livstruende.

### Operasjon eller inngrep i tennene

- Hvis barnet ditt skal opereres eller ha inngrep i tennene, skal du fortelle barnets lege/tannlege at barnet bruker Amsparity. Barnets lege kan anbefale å stoppe Amsparity midlertidig.

### Demyeliniserende sykdom

- Dersom barnet ditt har eller utvikler en demyeliniserende sykdom (en sykdom som påvirker det isolerende laget rundt nervene, som multippel sklerose), vil barnets lege avgjøre om han/hun kan bruke Amsparity. Gi beskjed til barnets lege umiddelbart dersom barnet ditt får symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller bein eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.

### Vaksinasjoner

- Enkelte vaksiner inneholder levende, men svekkede former for sykdomsfremkallende bakterier eller virus som kan forårsake infeksjoner, og bør ikke tas under behandling med Amsparity. Spør barnets lege før barnet ditt får vaksiner. Det anbefales at barn, hvis mulig, vaksineres som planlagt i henhold til alderen før Amsparity-behandling startes. Dersom barnet ditt ble behandlet med Amsparity under graviditet, kan hennes spedbarn ha større risiko for å få en infeksjon inntil omtrent fem måneder etter siste dose Amsparity som hun mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller spedbarnets leger og annet helsepersonell at barnet ditt brukte Amsparity under graviditeten, slik at de kan vurdere når hennes barn burde vaksineres.

### Hjertesvikt

- Det er viktig å fortelle barnets lege om barnet ditt har hatt eller har en alvorlig hjertetilstand. Dersom barnet ditt har lett hjertesvikt og blir behandlet med Amsparity, må status for hans/hennes hjertesvikt overvåkes nøye av barnets lege. Hvis han/hun utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (for eksempel tungpustethet, hovne føtter) skal du kontakte barnets lege umiddelbart.

### Feber, blåmerker, blødning eller blekhet

- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok av de blodlegemene som forhindrer infeksjoner eller stopper blødninger. Kontakt barnets lege snarest hvis ditt barn får

feber som ikke forsvinner, får blåmerker eller blør svært lett eller ser svært blek ut. Barnets lege kan bestemme at behandlingen må avbrytes.

### Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og voksne som får adalimumab eller andre TNF $\alpha$ -blokkere. Personer med mer alvorlig revmatoid artritt som har hatt sykdommen i lang tid, kan ha høyere risiko enn gjennomsnittet for å få lymfom og leukemi (kreft som angriper blodceller og benmarg). Dersom barnet ditt tar Amsparity, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man sett en sjelden og alvorlig type lymfom hos pasienter som bruker adalimumab. Noen av disse pasientene ble også behandlet med legemidlene azatioprin eller merkaptopurin. Fortell barnets lege dersom barnet ditt tar azatioprin eller merkaptopurin sammen med Amsparity.
- I tillegg har tilfeller av ikke-melanom hudkreft blitt sett hos pasienter som får adalimumab. Hvis det oppstår nye områder med skadet hud under eller etter behandlingen, eller hvis eksisterende merker eller områder med skade endrer utseende, må du fortelle det til barnets lege.
- Andre krefttyper enn lymfomer er sett hos pasienter som hadde en bestemt type lungesykdom kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og som fikk behandling med andre TNF $\alpha$ -blokkere. Dersom ditt barn har KOLS, eller er storrøyker, skal du snakke med barnets lege om behandling med en TNF $\alpha$ -blokker passer for ditt barn.

### Autoimmune sykdommer

- I sjeldne tilfeller kan behandling med Amsparity føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt barnets lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

### **Andre legemidler og Amsparity**

Snakk med ditt barns lege eller apotek dersom ditt barn bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Amsparity kan tas sammen med metotreksat eller visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (f.eks. sulfasalasin, hydroksyklorokin, leflunomid samt gullpreparater til injeksjon), kortikosteroider eller smertestillende legemidler, deriblant ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Ditt barn må ikke ta Amsparity sammen med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept på grunn av økt risiko for alvorlig infeksjon. Kombinasjonen av adalimumab og andre TNF-antagonister og anakinra eller abatacept anbefales ikke basert på mulig økt risiko for infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner og andre potensielle farmakologiske interaksjoner. Spør barnets lege hvis du har spørsmål.

### **Graviditet og amming**

Barnet ditt bør vurdere å bruke sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette bruken minst 5 måneder etter siste behandling med Amsparity

Snakk med legen til barnet ditt før hun tar dette legemidlet dersom barnet ditt er gravid, tror at hun kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Amsparity bør kun brukes under graviditet dersom det er nødvendig.

I henhold til en studie på gravide var det ingen større risiko for fosterskader når moren hadde fått adalimumab under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått adalimumab.

Amsparity kan brukes under amming.

Dersom barnet ditt bruker Amsparity under graviditet, kan spedbarnet hennes ha høyere risiko for å få en infeksjon. Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet og annet helsepersonell om ditt barns bruk av Amsparity under graviditeten før spedbarnet vaksineres. For mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler».

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Amsparity kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet (vertigo) og synsforstyrrelser kan oppstå etter å ha tatt Amsparity.

### **Amsparity inneholder polysorbat 80**

Dette legemidlet inneholder 0,08 mg polysorbat 80 i hver 0,4 ml endose ferdigfylt sprøyte, som tilsvarer 0,2 mg/ml polysorbat 80. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med lege hvis barnet ditt har noen kjente allergier.

### **Amsparity inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 0,4 ml dose, og er så godt som «natriumfritt».

## **3. Hvordan du bruker Amsparity**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik barnets lege, sykepleier eller apotek har fortalt deg. Kontakt legen din, sykepleier eller apotek hvis du er usikker.

Anbefalte doser med Amsparity for hvert godkjent bruksområde er vist i tabellen under. Barnets lege kan forskrive en annen styrke av Amsparity dersom barnet ditt trenger en annen dose.

Amsparity injiseres under huden (subkutan bruk).

| <b>Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt</b>          |                                          |                  |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                            | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b> | <b>Merknader</b> |
| Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer       | 40 mg annenhver uke                      | Ikke aktuelt     |
| Barn og ungdom over 2 år som veier 10 kg til under 30 kg | 20 mg annenhver uke                      | Ikke aktuelt     |

| <b>Pediatrisk entesittrelatert artritt</b>               |                                          |                  |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                            | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b> | <b>Merknader</b> |
| Barn og ungdom over 6 år som veier 30 kg eller mer       | 40 mg annenhver uke                      | Ikke aktuelt     |
| Barn og ungdom over 6 år som veier 15 kg til under 30 kg | 20 mg annenhver uke                      | Ikke aktuelt     |

| <b>Pediatrisk plakkpsoriasis</b>                               |                                                                                                              |                  |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                                  | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b>                                                                     | <b>Merknader</b> |
| Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer       | Første dose på 40 mg, etterfulgt av 40 mg en uke senere.<br><br>Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke. | Ikke aktuelt     |
| Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg | Første dose på 20 mg, etterfulgt av 20 mg en uke senere.<br><br>Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke. | Ikke aktuelt     |

| <b>Pediatrisk Crohns sykdom</b>                          |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                      |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                            | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b>                                                                                                                                                                                                                           | <b>Merknader</b>                                                                     |
| Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier 40 kg eller mer | Første dose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg to uker senere.<br><br>Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen til barnet ditt forskrive en første dose på 160 mg, etterfulgt av 80 mg to uker senere.<br><br>Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke. | Legen til barnet ditt kan øke dosering til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. |
| Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg     | Første dose på 40 mg, etterfulgt av 20 mg to uker senere.<br><br>Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen forskrive en første dose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg to uker senere.<br><br>Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.                  | Legen til barnet ditt kan øke doseringsfrekvensen til 20 mg hver uke.                |

| <b>Pediatrisk uveitt</b>                       |                                          |                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                  | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b> | <b>Merknader</b>                                                                                                                                                                                |
| Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg | 20 mg annenhver uke                      | Legen til barnet ditt kan forskrive en startdose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen på 20 mg annenhver uke. Det anbefales å bruke Amsparity sammen med metotreksat. |

| <b>Pediatrisk uveitt</b>                           |                                          |                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                      | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b> | <b>Merknader</b>                                                                                                                                                                                |
| Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer | 40 mg annenhver uke                      | Legen til barnet ditt kan forskrive en startdose på 80 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen på 40 mg annenhver uke. Det anbefales å bruke Amsparity sammen med metotreksat. |

### **Metode og administrasjonsmåte**

Amsparity administreres (gis) ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

**Detaljerte instruksjoner om hvordan du injiserer Amsparity er gitt i bruksanvisningen på slutten av pakningsvedlegget.**

### **Dersom du tar for mye av Amsparity**

Dersom du ved et uhell injiserer barnet ditt med Amsparity oftere enn du burde, snakk med barnets lege eller apotek og fortell dem at barnet ditt har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen til legemidlet, selv om den er tom.

### **Dersom du har glemt å ta Amsparity**

Dersom du glemmer å gi barnet ditt en Amsparity-injeksjon, skal du injisere neste dose Amsparity så snart du husker det. Deretter gir du barnet ditt neste dose den dagen det opprinnelig var planlagt, som om du ikke hadde glemt en dose.

### **Dersom barnet avbryter behandling med Amsparity**

Beslutningen om å avbryte behandling med Amsparity bør diskuteres med ditt barns lege. Barnets symptomer kan komme tilbake etter at behandlingen avbrytes.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er milde til moderate. Noen kan imidlertid være alvorlige og kreve behandling. Bivirkninger kan oppstå i minst 4 måneder etter siste injeksjon med Amsparity.

### **Oppsøk lege umiddelbart dersom du merker noe av det følgende:**

- alvorlig utslett, elveblest eller andre tegn på allergisk reaksjon
- hovent ansikt, hender, føtter
- puste-, svelgebesvær
- kortpustethet i forbindelse med fysisk aktivitet eller når man ligger ned, eller hevelse i føttene

### **Gi beskjed til barnets lege så raskt som mulig dersom du merker noe av dette:**

- tegn og symptomer på infeksjoner, som feber, uvelhet, sår, tannproblemer, svie ved vannlating følelse av svakhet eller tretthet eller hoste
- symptomer på nerveproblemer som prikking, nummenhet, dobbeltsyn, svakhet i armer eller bein

- tegn på hudkreft, som en kul eller et åpent sår som ikke gror
- tegn og symptomer på blodsykdommer som for eksempel vedvarende feber, blåmerker blødninger, blekhet

Symptomene beskrevet ovenfor kan være tegn på bivirkningene oppført nedenfor, som er sett med adalimumab:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødme eller kløe)
- luftveisinfeksjon (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, lungebetennelse)
- hodepine
- magesmerter
- kvalme og oppkast
- utslett
- smerter i muskler eller ledd

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa)
- mageinfeksjon (inkludert gastroenteritt)
- hudinfeksjon (inkludert cellulitt (betennelse med hevelse og ømhet i bindevev) og helvetesild)
- øreinfeksjoner
- munninfeksjon (inkludert tanninfeksjoner og forkjølelsessår)
- infeksjoner i forplantningskanal
- urinveisinfeksjon
- soppinfeksjoner
- leddinfeksjoner
- godartede tumorer
- hudkreft
- allergiske reaksjoner (inkludert sesongallergi)
- dehydrering,
- humørsvingninger (inkludert depresjon)
- angst
- søvnvansker
- sanseforstyrrelser som kribling, prikking eller nummenhet
- migræne
- symptomer på kompresjon av nerverot (inkludert smerter i korsryggen og i beina)
- synsforstyrrelser
- øyeinfeksjon
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye
- følelse av svimmelhet eller av å spinne (vertigo)
- følelse av at hjertet slår raskt
- høyt blodtrykk
- rødme
- blodansamling utenfor blodårer (hematom)
- hoste
- astma
- kortpusthet
- mageblødning
- dyspepsi (forstyrrelser i øvre mage-tarm-kanal, dårlig fordøyelse, oppblåsthet, halsbrann)
- sure oppstøt
- Sjøgrens syndrom (inkludert tørre øyne og munn)
- kløe

- kløende utslett
- blåmerke
- hudbetennelse (som eksem)
- brekking av fingernekl og tånekl
- økt svette
- hårtap
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis
- muskelkramper
- blod i urin
- nyreproblemer
- brystmerter
- ødem (en opphoping av væske i kroppen som gir hevelser i det berørte vevet)
- feber
- reduksjon i blodplater som øker risiko for blødning eller blåmerke
- svekket heling

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- opportunistiske (uvanlige) infeksjoner (inkludert tuberkulose og andre infeksjoner som oppstår ved svekket immunforsvar)
- nevrologiske sykdommer (inkludert hjernehinnebetennelse)
- øyebetennelser
- bakterieinfeksjoner
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen)
- kreft, inkludert kreft som påvirker lymfesystemet (lymfom) og melanom (en type hudkreft)
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som en tilstand kalt sarkoidose)
- vaskulitt (betennelse i blodårene)
- skjelving
- nevropati (nerveskade)
- slag
- dobbeltsyn
- hørseltap, øresus
- følelse av at hjertet slår uregelmessig
- hjerteproblemer som forårsaker andpustenhet eller hevelse i ankler
- hjerteinfarkt
- en utposning på veggen av en stor pulsåre, betennelse og blodpropp i en blodåre, blokade av et blodkar
- lungesykdom som forårsaker andpustenhet (inkludert betennelse)
- lungeemboli (blodpropp i en blodåre i lungene)
- pleuravæske (unormal samling av væske i lungesekken)
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg
- svelgeproblemer
- opphovnet ansikt
- betennelse i galleblæren, gallestein
- fettlever (oppbygning av fett i leverceller)
- nattesvette
- arrdannelse,
- unormal muskeltap
- systemisk lupus erythematosus (en immun sykdom inkludert betennelser i hud, hjerte, lunge, ledd og andre organer)

- søvnforstyrrelser
- impotens
- betennelser

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- leukemi (kreft som påvirker blod og benmarg)
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk
- multippel sklerose
- nerveforstyrrelser (som betennelse på øyenerven og Guillain-Barré syndrom, en tilstand som kan forårsake muskelsvakhet, unormale sanseinntrykk, prikking i armene og overkroppen)
- hjertet slutter å pumpe
- lungefibrose (arrdannelse i lungene)
- hull i tarmveggen (tarmperforasjon)
- hepatitt (leverbetennelse)
- reaktivering av hepatitt B-infeksjon
- autoimmun hepatitt (leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunforsvar)
- betennelse i blodkarene i huden
- Stevens-Johnson syndrom (livstruende reaksjon med influensalignende symptomer og utslett med blemmer)
- ansiktsødem (opphovnet ansikt) i forbindelse med allergiske reaksjoner
- erythema multiforme (hudutslett med inflammasjon)
- lupuslignende syndrom
- angioødem (lokalisert opphovning av huden)
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett)

**Ikke kjent** (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data)

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig)
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft)
- Kaposi sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden.
- leversvikt
- forverring av en tilstand kalt dermatomyositt (forekommer som hudutslett ledsaget med muskelsvakhet)
- vektøkning (for de fleste pasientene var vektøkningen liten)

Noen bivirkninger som er observert med adalimumab har ikke symptomer og kan bare vises gjennom blodprøver. Disse er:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for røde blodlegemer
- forhøyede lipider i blod
- forhøyede leverenzymmer

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- høye blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for blodplater
- forhøyet urinsyre i blod
- unormale blodverdier for natrium
- lave blodverdier for kalsium
- lave blodverdier for fosfat

- høyt blodsukker
- høye blodverdier for laktatdehydrogenase
- tilstedeværelse av autoantistoffer i blod
- lavt kaliumnivå i blodet

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve)

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og antall plater

### Melding av bivirkninger

Kontakt barnets lege eller apotek dersom ditt barn opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Amsparity

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten/blisterpakningen/esken etter EXP.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

### Alternativ oppbevaring:

Ved behov (f.eks. når du er på reise) kan en enkelt Amsparity ferdigfylt sprøyte oppbevares ved romtemperatur (ved høyst 30 °C) for en periode på maksimum 30 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas ut fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur må sprøyten **brukes innen 30 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet.

Du bør notere datoen når sprøyten først tas ut fra kjøleskapet, og datoen for når den burde bli kastet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør legen eller på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Amsparity

- Virkestoffet er adalimumab.
- Andre innholdsstoffer er L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, sukrose, edetatdinatriumdihydrat, L-metionin, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 «Amsparity inneholder polysorbat 80» og «Amsparity inneholder natrium»).

### Hvordan Amsparity ferdigfylt sprøyte ser ut og innholdet i pakningen

Amsparity 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte til bruk hos barn er tilgjengelig som steril oppløsning av 20 mg adalimumab oppløst i 0,4 ml oppløsning.

Amsparity ferdigfylt sprøyte er en glassprøyte som inneholder en klar, fargeløs til svært lys brun oppløsning med adalimumab.

Amsparity ferdigfylt sprøyte er tilgjengelig i pakning med 2 ferdigfylte sprøyter og 2 spritservietter.

Amsparity kan være tilgjengelig som hetteglass, ferdigfylt sprøyte og/eller ferdigfylt penn.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

### **Tilvirker**

Pfizer Service Company BV  
Hermeslaan 11  
1932 Zaventem  
Belgia

Eller

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11  
**Česká republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited  
Company  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer România S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

**BRUKSANVISNING**  
Amsparity (adalimumab)  
20 mg

Endose ferdigfylt sprøyte, til subkutan injeksjon

**Ta vare på dette pakningsvedlegget. Disse instruksjonene viser trinn for trinn hvordan du klargjør og setter en injeksjon.**

**Oppbevar den ferdigfylte sprøyten med Amsparity i kjøleskapet mellom 2 °C til 8 °C.**

**Oppbevar den ferdigfylte sprøyten med Amsparity i originalemballasjen frem til bruk for å beskytte mot direkte sollys.**

**Ved behov, for eksempel under reiser, kan du oppbevare ferdigfylte sprøyter med Amsparity ved romtemperatur ved høyst 30 °C i inntil 30 dager.**

**Oppbevar Amsparity, injeksjonsutstyr og alle andre legemidler utilgjengelig for barn.**

Amsparity til injeksjon kommer i en ferdigfylt sprøyte til engangsbruk som inneholder en enkelt dose legemiddel.

**Ikke** prøv å injisere barnet ditt med Amsparity før du har lest og forstått bruksanvisningen. Hvis barnets lege, sykepleier eller farmasøyt beslutter at du kan sette injeksjoner av Amsparity på barnet ditt hjemme, skal du få nødvendig opplæring i hvordan du klargjør og injiserer Amsparity.

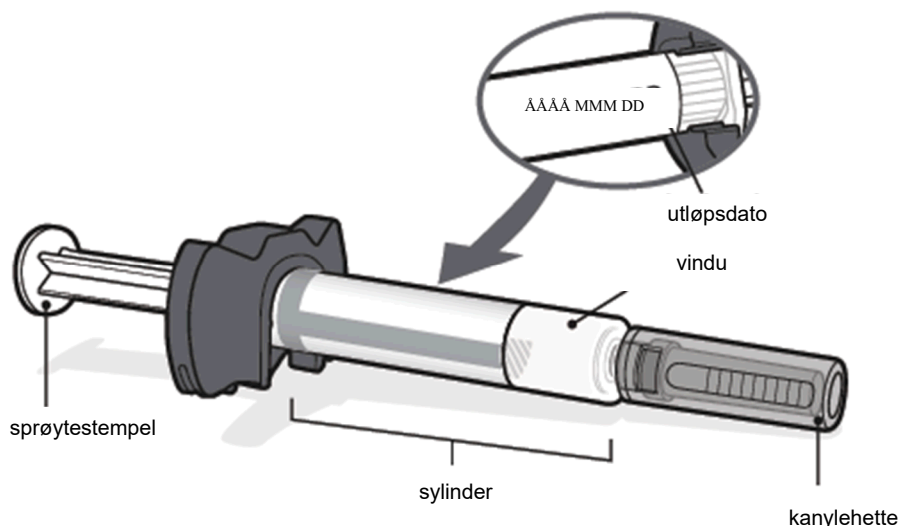
Det er også viktig å snakke med barnets lege, sykepleier eller apotek for å være sikker på at du forstår doseinstruksjonene med Amsparity som ditt barn skal ha. Du kan på forhånd markere tidspunktene i kalenderen for når du skal sette Amsparity, slik at det blir enklere å huske det. Snakk med barnets lege, sykepleier eller apotek hvis du har spørsmål om hvordan du skal injisere Amsparity.

Etter tilstrekkelig opplæring kan barnet ditt sette injeksjonen av Amsparity selv, eller den kan settes av en annen person, for eksempel et familiemedlem eller en venn.

## 1. Dette trenger du

- Du trenger følgende utstyr til hver injeksjon av Amsparity. Legg utstyret på en ren, flat overflate.
  - 1 Amsparity ferdigfylt sprøyte i et brett, i esken
  - 1 spritserviett, i esken
  - 1 bomullsdott eller gasbind (ikke inkludert i Amsparity-esken)
  - Egnen beholder for skarpe gjenstander (ikke inkludert i Amsparity-esken)

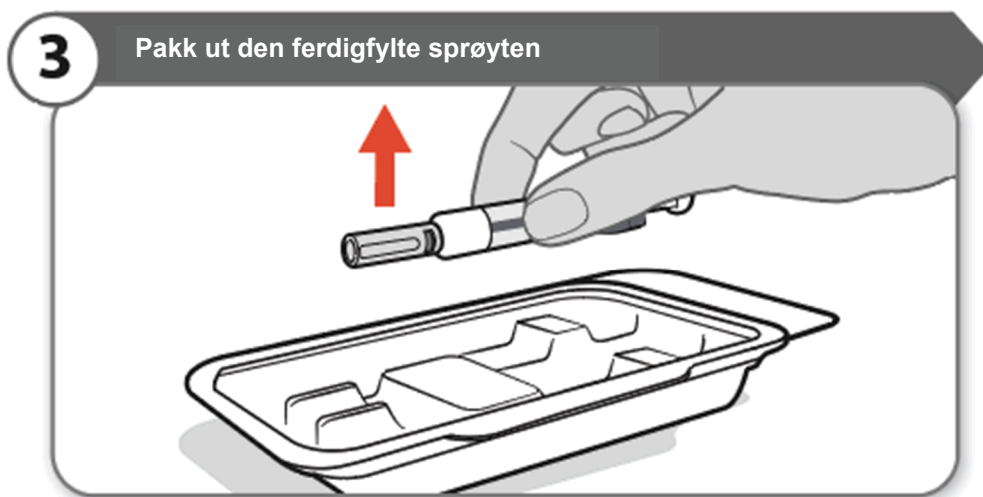
**Viktig:** Snakk med lege, sykepleier eller apotek dersom du har spørsmål om ferdigfylte sprøyter som inneholder Amsparity eller legemidlet.



## 2. Klargjøre

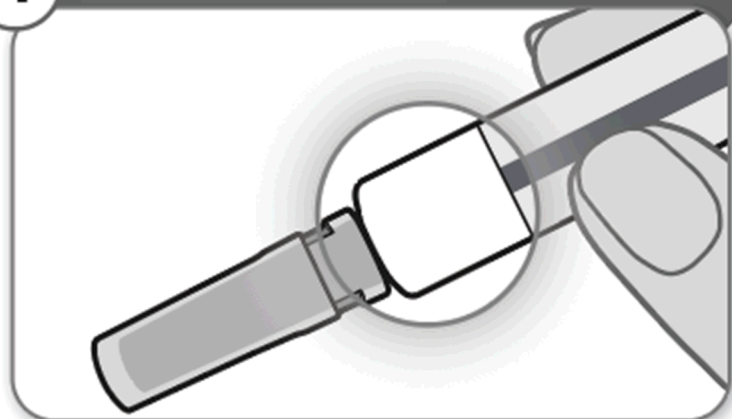
- Ta Amsparity-esken ut av kjøleskapet.
- Åpne esken og ta ut brettet som inneholder den ferdigfylte sprøyten.
- Sjekk esken og brettet. Skal **ikke** brukes hvis:
  - utløpsdatoen har passert
  - den har vært fryst eller tint
  - den har falt, selv om den ser uskadet ut
  - den har vært utenfor kjøleskapet i mer enn 30 dager
  - den ser ut til å være skadet
  - forseglingene på en ny eske er brutt
- Hvis noen av punktene over gjelder, skal du kaste den ferdigfylte sprøyten på samme måte som en brukt sprøyte. Du trenger da en ny sprøyte for å sette injeksjonen på barnet.
- Vask hendene med såpe og vann, og tørk dem helt.

Snakk med lege, sykepleier eller apotek dersom du har spørsmål om legemidlet.



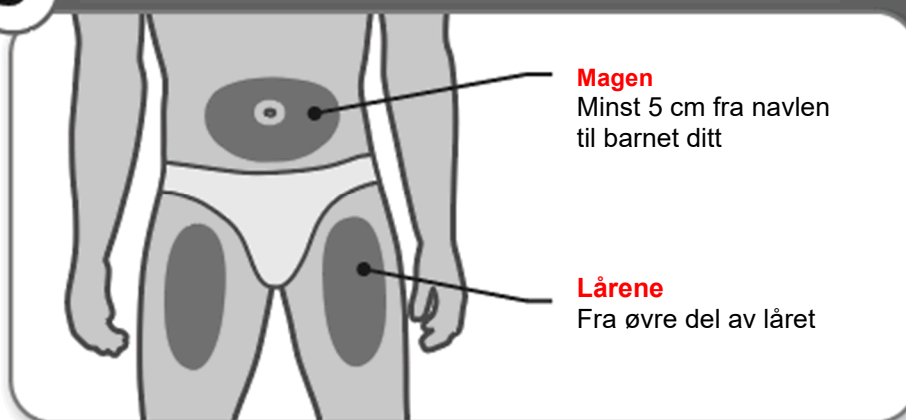
- Trekk av brettets papirforsegling.
- Ta ut 1 ferdigfylt sprøyte fra brettet, og sett originalpakningen med eventuelle ubrukte ferdigfylte sprøyter tilbake i kjøleskapet.
- **Ikke** bruk sprøyten hvis den ser ut til å være skadet.
- Den ferdigfylte sprøyten kan brukes rett etter at den er tatt ut av kjøleskapet.
- Det kan være at injeksjonen er mer behagelig hvis den har oppnådd romtemperatur. La den ferdigfylte sprøyten ligge i romtemperatur i 15 til 30 minutter før injeksjonen. Unngå direkte sollys.
- **Ikke** ta av kanylehetten fra den ferdigfylte sprøyten før du er klar til å injisere.

**Hold alltid den ferdigfylte sprøyten i sylindren for å forhindre skade.**

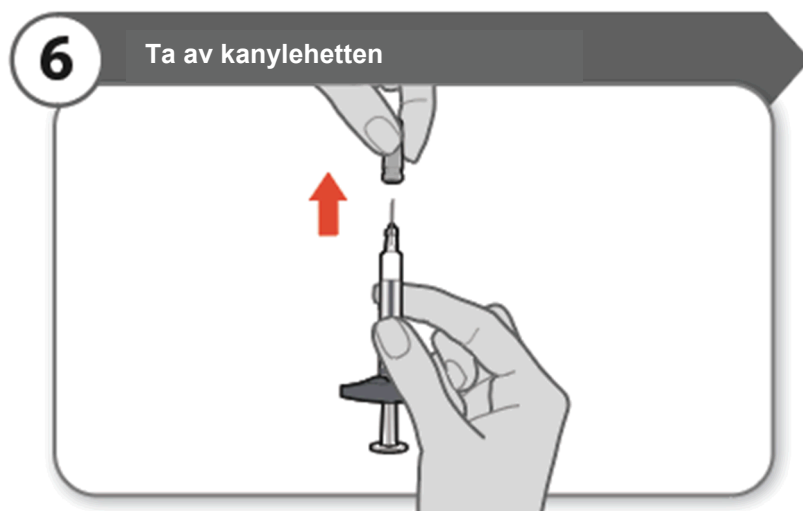
**4****Sjekk legemidlet**

- Se nøye på legemidlet i vinduet.
- Vipp forsiktig den ferdigfylte sprøyten frem og tilbake for å sjekke legemidlet.
- **Ikke** rist den ferdigfylte sprøyten. Risting kan skade legemidlet.
- Forsikre deg om at legemidlet i den ferdigfylte sprøyten er klar og fargeløs til svært lys brun og ikke inneholder flak eller partikler. Det er normalt å se én eller flere luftbobler i vinduet. **Ikke** forsøk å fjerne luftboblene.

Snakk meg lege, sykepleier eller apotek dersom du har spørsmål om legemidlet.

**5****Velg ut og gjør klar stedet injeksjonen skal settes**

- Velg et annet sted hver gang du setter en injeksjon.
- **Ikke** sett injeksjonen i områder med bein eller i hud som har blåmerker, er rød, sår (øm) eller hard. Unngå å injisere i områder med arr eller strekkmerker.
  - Dersom barnet har psoriasis, **skal du ikke** injisere direkte i hudområder hos barnet som har hevelse, er tykke, røde eller flasser eller i hudlesjoner.
- **Ikke** sett en injeksjon gjennom klær.
- Rengjør injeksjonsstedet med spritservietten.
- La injeksjonsstedet tørke.

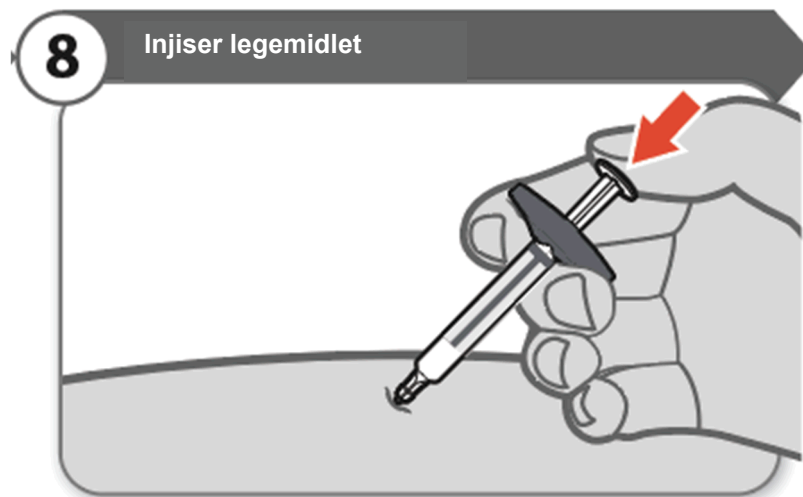


- Hold den ferdigfylte sprøyten i sprøytesylindren. Trekk forsiktig kanylehetten rett av og vekk fra kroppen når du er klar til å sette injeksjonen.
- Det er normalt å se noen dråper av legemidlet ved kanylespissen når du fjerner kanylehetten.
- Kast kanylehetten i en beholder for skarpe gjenstander.

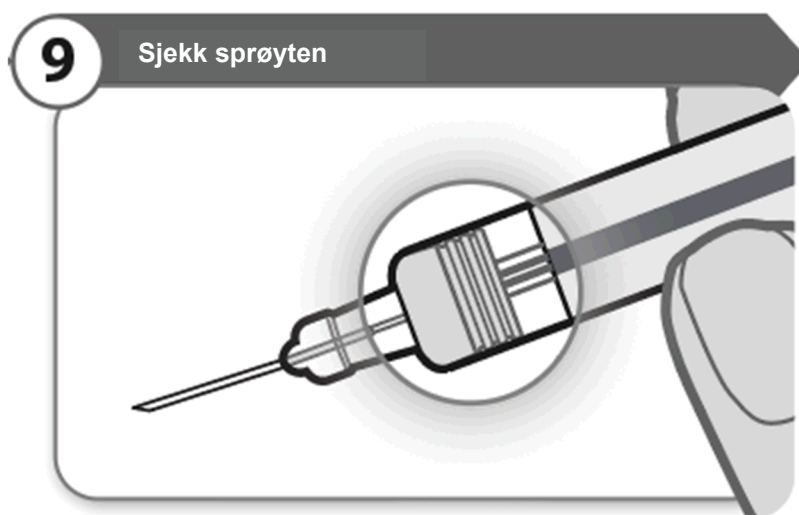
**Merk:** Vær forsiktig når du håndterer den ferdigfylte sprøyten, slik at du unngår stikkskader.



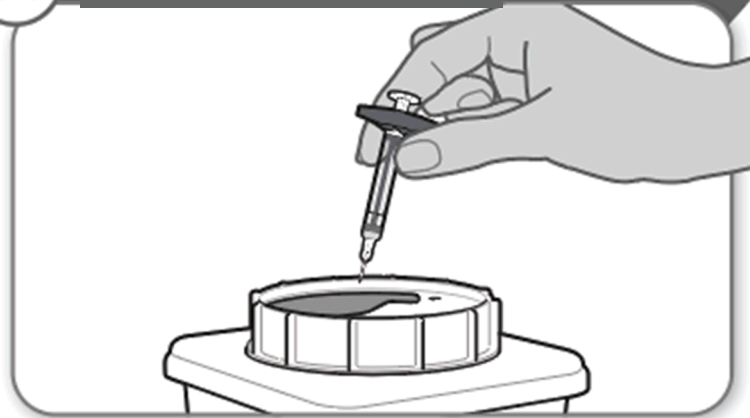
- Klem huden på det rensede injeksjonsstedet.
  - Sett kanylen helt inn i huden med en 45-graders vinkel, som vist.
  - Når du har satt inn kanylen, slipper du taket i huden som du holder.
- Viktig:** Ikke sett sprøyten i huden på barnet på nytt. Hvis kanylen allerede har vært satt inn i huden på barnet og du ombestemmer deg om valg av injeksjonssted, trenger du en ny ferdigfylt sprøyte.



- Press sprøytestemplet sakte og konstant ned helt til den ferdigfylte sprøyten er tom. Det tar vanligvis 2 til 5 sekunder å injisere dosen.  
**Merk:** Det anbefales å holde den ferdigfylte sprøyten i huden i ytterligere 5 sekunder etter at sprøytestemplet er trykket helt ned.
- Trekk kanylen ut av huden i samme vinkel som du satte den inn.



- Sjekk at den ferdigfylte sprøyten er helt tom for legemiddel.
- **Kanylen skal aldri settes inn igjen.**
- **Kanylehetten skal aldri settes på igjen.**  
**Merk:** Hvis den grå proppen ikke er i den viste posisjonen, kan det hende at du ikke har injisert alt legemidlet. Snakk med lege, sykepleier eller apotek umiddelbart.

**10****Kast brukt sprøyte**

- Kast sprøyten umiddelbart som anvist av lege, sykepleier eller apotek og i samsvar med lokale lover for helse og sikkerhet.

**11****Etter injeksjonen**

- Se nøye på injeksjonsstedet. Hvis det er blod, kan du legge en ren bomullsdott eller et rent gasbind forsiktig på injeksjonsstedet i noen sekunder.
- **Ikke** gni injeksjonsstedet.  
**Merk:** Oppbevar ubrukte sprøyter i kjøleskapet i originalemballasjen.

Se over for

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Amsparity 40 mg / 0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning adalimumab**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen til barnet ditt vil også gi deg et pasientkort som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før barnet ditt får Amsparity og under behandling med Amsparity. Ha dette pasientkortet på deg eller barnet ditt.
- Spør barnets lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg eller barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner barnet ditt.
- Kontakt ditt barns lege eller apotek dersom ditt barn opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget (se avsnitt 4).

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Amsparity er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Amsparity
3. Hvordan du bruker Amsparity
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Amsparity
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Amsparity er og hva det brukes mot**

Amsparity inneholder virkestoffet adalimumab, et legemiddel som virker på kroppens immunforsvar.

Amsparity brukes til å behandle betennelsessykdommene beskrevet under:

- polyartikulær juvenil idiopatisk artritt
- pediatrik entesittrelatert artritt
- pediatrik plakkpsoriasis
- hidrosadenitt (hidradenitis suppurativa, HS) hos ungdom
- pediatrik Crohns sykdom
- pediatrik ulcerøs kolitt
- pediatrik uveitt

Virkestoffet i Amsparity, adalimumab, er et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som fester seg til et spesifikt mål i kroppen.

Målet til adalimumab er et protein som kalles tumornekrosefaktor (TNF $\alpha$ ), som er involvert i immunforsvaret. Ved betennelsessykdommene ovenfor foreligger det i økte nivåer. Ved å feste seg til TNF $\alpha$  blokkerer Amsparity dets virkning og reduserer betennelsen ved disse tilstandene.

#### Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt er en betennelsessykdom i leddene som vanligvis først oppstår i barndommen.

Amsparity brukes til å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos barn og ungdom fra 2 til 17 år. Det kan hende barnet ditt først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil barnet ditt få Amsparity for å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt.

### Pediatrisk entesittrelatert artritt

Pediatrisk entesittrelatert artritt er en betennelsessykdom i leddene og der senene er festet i bein.

Amsparity brukes til å behandle entesittrelatert artritt hos barn og ungdom fra 6 til 17 år. Det kan hende barnet ditt først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil barnet ditt få Amsparity for å behandle entesittrelatert artritt.

### Pediatrisk plakkpsoriasis

Plakkpsoriasis er en hudsykdom som forårsaker røde, flassende, tørre flekker på huden dekket med sølvfarget, skjellaktig hud. Plakkpsoriasis kan også påvirke neglene, føre til smuldring, fortykkelse og løsning fra neglesengen som kan være smertefullt. Psoriasis antas å skyldes et problem med kroppens immunforsvar som fører til en økt produksjon av hudceller.

Amsparity brukes til å behandle alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 4 til 17 år, hvor legemidler som påføres på huden og lysbehandling ikke har virket godt nok eller ikke er egnet.

### Hidrosadenitt hos ungdom

Hidrosadenitt (også kalt svettekjertelbetennelse) er en kronisk og ofte smertefull betennelsessykdom i huden. Symptomer kan være ømme knuter (klumper) og byller (abscesser) som kan lekke puss. Som oftest påvirkes spesifikke områder av huden, som f.eks. under brystene, i armhulene, innsiden av lårene, lysken og rumpe. Arrdannelse kan også forekomme i berørte områder.

Amsparity brukes til å behandle hidrosadenitt hos ungdom over 12 år. Amsparity kan redusere antall knuter og byller, og smerten som ofte er forbundet med sykdommen. Det kan hende barnet ditt først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil barnet ditt få Amsparity.

### Pediatrisk Crohns sykdom

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i tarmen.

Amsparity brukes til å behandle Crohns sykdom hos barn og ungdom fra 6 til 17 år.

Hvis barnet ditt har Crohns sykdom, vil barnet først få andre legemidler. Dersom barnet ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil barnet få Amsparity for å redusere sykdomstegn og symptomer på Crohns sykdom.

### Pediatrisk ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tykktarmen. Amsparity brukes til behandling av moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos barn fra 6 til 17 år. Det kan hende barnet ditt først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil barnet ditt få Amsparity for å redusere tegn og symptomer på sykdommen.

### Pediatrisk uveitt

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet. Denne betennelsen kan føre til nedsatt syn og/eller tilstedeværelse av flytende legemer i øyet (svarte prikker eller ujevne linjer som beveger seg over synsfeltet). Amsparity virker ved å redusere denne betennelsen.

Amsparity brukes til å behandle barn og ungdom over 2 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker fremre del av øyet.

Det kan hende barnet ditt først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil barnet ditt få Amsparity for å redusere tegn og symptomer på sykdommen.

## **2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Amsparity**

### **Bruk ikke Amsparity**

- Dersom barnet ditt er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom barnet ditt har en alvorlig infeksjon, inkludert aktiv tuberkulose, sepsis (blodforgiftning) eller opportunistiske infeksjoner (uvanlige infeksjoner forbundet med et svekket immunforsvar). Det er viktig at du informerer barnets lege dersom barnet har symptomer på infeksjon, f.eks. feber, sår, tretthet, problemer med tennene (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).
- Dersom barnet ditt har moderat til alvorlig hjertesvikt. Det er viktig at du forteller barnets lege hvis ditt barn har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med barnets lege eller apotek før Amsparity brukes.

Det er viktig at du og barnets lege registrerer navn og batchnummer til legemidlet administrert til barnet ditt.

#### Allergiske reaksjoner

- Dersom barnet ditt får allergiske reaksjoner med symptomer som tetthet eller piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å injisere Amsparity, men kontakte barnets lege umiddelbart, siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.

#### Infeksjoner

- Dersom barnet ditt har en infeksjon, inkludert langtidsinfeksjon eller en infeksjon i én del av kroppen (f.eks. leggsår) må du snakke med barnets lege før Amsparity-behandling startes opp. Kontakt barnets lege hvis du er usikker.
- Barnet ditt kan lettere få infeksjoner mens han/hun behandles med Amsparity. Denne risikoen kan være større hvis barnet ditt har problemer med sin lungefunksjon. Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterier, eller andre opportunistiske infeksjoner (uvanlige smittefarlige organismer) og sepsis (blodforgiftning). I sjeldne tilfeller kan disse infeksjonene være livstruende. Det er viktig å fortelle barnets lege om eventuelle symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Barnets lege kan anbefale å stoppe Amsparity midlertidig.

#### Tuberkulose (TB)

- Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med adalimumab, kommer barnets lege til å undersøke om barnet har tegn eller symptomer på tuberkulose før Amsparity-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk evaluering som vil inkludere ditt barns sykdomshistorie og passende screeningtester (f.eks. røntgenbilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene bør registreres i pasientkortet til barnet ditt.

- Det er svært viktig at du forteller barnets lege om ditt barn noensinne har hatt tuberkulose, eller om han/hun har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Bruk ikke Amsparity hvis barnet ditt har aktiv tuberkulose.
- Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om barnet ditt har mottatt forebyggende behandling mot tuberkulose.
- Dersom symptomer på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, vekttap, energitap, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen må du fortelle barnets lege om det straks.

#### Reise / tilbakevendende infeksjon

- Gi beskjed til barnets lege dersom barnet har bodd eller reist i områder hvor soppinfeksjoner som histoplasmose, koksidioidomykose eller blastomykose er endemiske (forekommer).
- Gi beskjed til barnets lege om barnet ditt har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.
- Du og barnets lege bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner under behandling med Amsparity. Det er viktig at du forteller barnets lege dersom ditt barn får symptomer på infeksjoner, for eksempel feber, sår, trøtthet eller tannproblemer.

#### Hepatitt B

- Gi beskjed til barnets lege dersom barnet ditt er bærer av hepatitt B-virus (HBV), dersom han/hun har aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror han/hun kan være utsatt for å få HBV. Ditt barns lege bør teste barnet ditt for HBV. Adalimumab kan reaktivere HBV-infeksjon hos personer som er bærere av viruset. I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis ditt barn tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV være livstruende.

#### Operasjon eller inngrep i tennene

- Hvis barnet ditt skal opereres eller ha inngrep i tennene, skal du fortelle barnets lege/tannlege at barnet bruker Amsparity. Barnets lege kan anbefale å stoppe Amsparity midlertidig.

#### Demyeliniserende sykdom

- Dersom barnet ditt har eller utvikler en demyeliniserende sykdom (en sykdom som påvirker det isolerende laget rundt nervene, som multipel sklerose), vil barnets lege avgjøre om han/hun kan bruke Amsparity. Gi beskjed til barnets lege umiddelbart dersom barnet ditt får symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller bein eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.

#### Vaksinasjoner

- Enkelte vaksiner inneholder levende, men svekkede former for sykdomsfremkallende bakterier eller virus som kan forårsake infeksjoner, og bør ikke tas under behandling med Amsparity. Spør barnets lege før barnet ditt får vaksiner. Det anbefales at barn, hvis mulig, vaksineres som planlagt i henhold til alderen før Amsparity-behandling startes. Dersom barnet ditt ble behandlet med Amsparity under graviditet, kan hennes spedbarn ha større risiko for å få en infeksjon inntil omtrent fem måneder etter siste dose Amsparity som hun mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller spedbarnets leger og annet helsepersonell at barnet ditt brukte Amsparity under graviditeten, slik at de kan vurdere når hennes barn burde vaksineres.

#### Hjertesvikt

- Det er viktig å fortelle barnets lege om barnet ditt har hatt eller har en alvorlig hjertetilstand. Dersom barnet ditt har lett hjertesvikt og blir behandlet med Amsparity, må status for hans/hennes hjertesvikt overvåkes nøye av barnets lege. Hvis han/hun utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (for eksempel tungpustethet, hovne føtter) skal du kontakte barnets lege umiddelbart.

#### Feber, blåmerker, blødning eller blekhet

- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok av de blodlegemene som forhindrer infeksjoner eller stopper blødninger. Kontakt barnets lege snarest hvis ditt barn får feber som ikke forsvinner, får blåmerker eller blør svært lett eller ser svært blek ut. Barnets lege kan bestemme at behandlingen må avbrytes.

#### Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og voksne som får adalimumab eller andre TNF $\alpha$ -blokkere. Personer med mer alvorlig revmatoid artritt som har hatt sykdommen i lang tid, kan ha høyere risiko enn gjennomsnittet for å få lymfom og leukemi (kreft som angriper blodceller og benmarg). Dersom barnet ditt tar Amsparity, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man sett en sjelden og alvorlig type lymfom hos pasienter som bruker adalimumab. Noen av disse pasientene ble også behandlet med legemidlene azatioprin eller merkaptopurin. Fortell barnets lege dersom barnet ditt tar azatioprin eller merkaptopurin sammen med Amsparity.
- I tillegg har tilfeller av ikke-melanom hudkreft blitt sett hos pasienter som får adalimumab. Hvis det oppstår nye områder med skadet hud under eller etter behandlingen, eller hvis eksisterende merker eller områder med skade endrer utseende, må du fortelle det til barnets lege.
- Andre krefttyper enn lymfomer er sett hos pasienter som hadde en bestemt type lungesykdom kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og som fikk behandling med andre TNF $\alpha$ -blokkere. Dersom ditt barn har KOLS, eller er storrøyker, skal du snakke med barnets lege om behandling med en TNF $\alpha$ -blokker passer for ditt barn.

#### Autoimmune sykdommer

- I sjeldne tilfeller kan behandling med Amsparity føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt barnets lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

#### **Andre legemidler og Amsparity**

Snakk med ditt barns lege eller apotek dersom ditt barn bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Amsparity kan tas sammen med metotreksat eller visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (f.eks. sulfasalasin, hydroksyklorokin, leflunomid samt gullpreparater til injeksjon), kortikosteroider eller smertestillende legemidler, deriblant ikke-steroider antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Ditt barn må ikke ta Amsparity sammen med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept på grunn av økt risiko for alvorlig infeksjon. Kombinasjonen av adalimumab og andre TNF-antagonister og anakinra eller abatacept anbefales ikke basert på mulig økt risiko for infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner og andre potensielle farmakologiske interaksjoner. Spør barnets lege hvis du har spørsmål.

## **Graviditet og amming**

Barnet ditt bør vurdere å bruke sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette bruken minst 5 måneder etter siste behandling med Amsparity.

Snakk med legen til barnet ditt før hun tar dette legemidlet dersom barnet ditt er gravid, tror at hun kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Amsparity bør kun brukes under graviditet dersom det er nødvendig.

I henhold til en studie på gravide var det ingen større risiko for fosterskader når moren hadde fått adalimumab under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått adalimumab.

Amsparity kan brukes under amming.

Dersom barnet ditt bruker Amsparity under graviditet, kan spedbarnet hennes ha høyere risiko for å få en infeksjon. Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet og annet helsepersonell om ditt barns bruk av Amsparity under graviditeten før spedbarnet vaksineres. For mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler».

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Amsparity kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet (vertigo) og synsforstyrrelser kan oppstå etter å ha tatt Amsparity.

## **Amsparity inneholder polysorbat 80**

Dette legemidlet inneholder 0,16 mg polysorbat 80 i hver 0,8 ml endose hetteglass, som tilsvarer 0,2 mg/ml polysorbat 80. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med lege hvis barnet ditt har noen kjente allergier.

## **Amsparity inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 0,8 ml dose, og er så godt som «natriumfritt».

## **3. Hvordan du bruker Amsparity**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik barnets lege, sykepleier eller apotek har fortalt deg. Kontakt barnets lege, sykepleier eller apotek hvis du er usikker. Barnets lege kan forskrive en annen styrke av Amsparity dersom barnet ditt trenger en annen dose.

Amsparity injiseres under huden (subkutan bruk).

### Barn og ungdom med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

*Barn og ungdom over 2 år som veier 10 kg til under 30 kg*

Anbefalt dose med Amsparity er 20 mg annenhver uke.

*Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer*

Anbefalt dose med Amsparity er 40 mg annenhver uke.

### Barn og ungdom med entesittrelatert artritt

*Barn og ungdom over 6 år som veier 15 kg til under 30 kg*

Anbefalt dose med Amsparity er 20 mg annenhver uke.

*Barn og ungdom over 6 år som veier 30 kg eller mer*

Anbefalt dose med Amsparity er 40 mg annenhver uke.

### Barn og ungdom med plakkpsoriasis

*Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg*

Den anbefalte dosen av Amsparity er en dose på 20 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.

*Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer*

Den anbefalte dosen av Amsparity er en dose på 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 40 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.

### Ungdom med hidrosadenitt fra 12 til 17 år, som veier 30 kg eller mer

Den anbefalte dosen av Amsparity er en dose på 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra en uke senere. Legen kan øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke hvis denne dosen ikke virker godt nok.

Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.

### Barn og ungdom med Crohns sykdom

*Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg*

Den vanlige doseringen er 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan ditt barns lege forskrive en oppstartsdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.

Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke. Barnets lege kan øke doseringsfrekvensen til 20 mg hver uke hvis denne dosen ikke virker godt nok.

*Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier 40 kg eller mer*

Den vanlige doseringen er 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan ditt barns lege forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag) to uker senere.

Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke. Barnets lege kan øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke hvis denne dosen ikke virker godt nok.

### Barn og ungdom med ulcerøs kolitt

*Barn og ungdom fra 6 år som veier under 40 kg*

Den vanlige dosen av Amsparity er 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg (som én 40 mg injeksjon) to uker senere. Deretter er den vanlige dosen 40 mg annenhver uke.

Pasienter som fyller 18 år mens de får 40 mg annenhver uke, bør fortsette med den foreskrevne dosen.

#### *Barn og ungdom fra 6 år som veier 40 kg eller mer*

Den vanlige dosen av Amsparity er 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er den vanlige dosen 80 mg annenhver uke.

Pasienter som fyller 18 år mens de får 80 mg annenhver uke, bør fortsette med den foreskrevne dosen.

#### Barn og ungdom med kronisk ikke-infeksiøs uveitt over 2 år

#### *Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg*

Den vanlige dosen av Amsparity er 20 mg annenhver uke sammen med metotreksat.

Legen til barnet ditt kan også forskrive en startdose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.

#### *Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer*

Den vanlige dosen av Amsparity er 40 mg annenhver uke sammen med metotreksat.

Legen til barnet ditt kan også forskrive en startdose på 80 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.

### **Metode og administrasjonsmåte**

Amsparity administreres (gis) ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

### **Detaljerte instruksjoner om hvordan du injiserer Amsparity er gitt under «Bruksanvisning».**

### **Dersom du tar for mye av Amsparity**

Dersom du ved et uhell injiserer barnet ditt med en større mengde Amsparity, eller dersom du injiserer Amsparity oftere enn du burde, snakk med barnets lege eller apotek og fortell dem at barnet ditt har tatt for mye. Ta alltid ytterpakningen eller hetteglasset til legemidlet med deg, selv om det er tomt.

### **Dersom du tar for lite av Amsparity**

Dersom du ved et uhell injiserer barnet ditt med en mindre mengde Amsparity, eller dersom du injiserer barnet ditt med Amsparity sjeldnere enn du burde, snakk med barnets lege eller apotek og fortell dem at barnet ditt har tatt for lite. Ta alltid ytterpakningen eller hetteglasset til legemidlet med deg, selv om det er tomt.

### **Dersom du har glemt å ta Amsparity**

Dersom du glemmer å gi barnet ditt en Amsparity-injeksjon, skal du injisere neste dose Amsparity så snart du husker det. Deretter gir du barnet ditt neste dose den dagen det opprinnelig var planlagt, som om du ikke hadde glemt en dose.

### **Dersom barnet avbryter behandling med Amsparity**

Beslutningen om å avbryte behandling med Amsparity bør diskuteres med ditt barns lege. Barnets symptomer kan komme tilbake etter at behandlingen avbrytes.

Spør barnets lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er milde til moderate. Noen kan imidlertid være alvorlige og kreve behandling. Bivirkninger kan oppstå i minst 4 måneder etter siste injeksjon med Amsparity.

**Oppsøk lege umiddelbart** dersom du merker noe av det følgende:

- alvorlig utslett, elveblest eller andre tegn på allergisk reaksjon
- hovent ansikt, hender, føtter
- puste-, svelgebesvær kortpustethet
- kortpustethet i forbindelse med fysisk aktivitet eller når man ligger ned, eller hevelse i føttene

**Gi beskjed til barnets legen så raskt som mulig** dersom du merker noe av dette:

- tegn og symptomer på infeksjoner, som feber, uvelhet, sår, tannproblemer, svie ved vannlating følelse av svakhet eller tretthet eller hoste
- symptomer på nerveproblemer som prikking, nummenhet, dobbeltsyn, svakhet i armer eller bein
- tegn på hudkreft, som en kul eller et åpent sår som ikke gror
- tegn og symptomer på blodsykdommer som for eksempel vedvarende feber, blåmerker blødninger, blekhet

Symptomene beskrevet ovenfor kan være tegn på bivirkningene oppført nedenfor, som er sett med adalimumab:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødme eller kløe)
- luftveisinfeksjon (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, lungebetennelse)
- hodepine
- magesmerter
- kvalme og oppkast
- utslett
- smerter i muskler eller ledd

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa)
- mageinfeksjon (inkludert gastroenteritt)
- hudinfeksjon (inkludert cellulitt (betennelse med hevelse og ømhet i bindevev) og helvetesild)
- øreinfeksjoner
- munninfeksjon (inkludert tanninfeksjoner og forkjølelsessår)
- infeksjoner i forplantningskanal
- urinveisinfeksjon
- soppinfeksjoner
- leddinfeksjoner
- godartede tumorer
- hudkreft
- allergiske reaksjoner (inkludert sesongallergi)
- dehydrering
- humørsvingninger (inkludert depresjon)
- angst

- søvnvansker
- sanseforstyrrelser som kribling, prikking eller nummenhet
- migræne
- symptomer på kompresjon av nerverot (inkludert smerter i korsryggen og i beina)
- synsforstyrrelser
- øyeinfeksjon,
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye
- følelse av svimmelhet eller av å spinne (vertigo)
- følelse av at hjertet slår raskt
- høyt blodtrykk
- rødme
- blodansamling utenfor blodårer (hematom)
- hoste
- astma
- kortpusthet
- mageblødning
- dyspepsi (forstyrrelser i øvre mage-tarm-kanal, dårlig fordøyelse, oppblåsthet, halsbrann)
- sure oppstøt
- Sjögrens syndrom (inkludert tørre øyne og munn)
- kløe
- kløende utslett
- blåmerke
- hudbetennelse (som eksem)
- brekking av fingernekl og tånekl
- økt svette
- hårtap
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis
- muskelkramper
- blod i urin
- nyreproblemer
- brystmerter,
- ødem (en opphoping av væske i kroppen som gir hevelser i det berørte vevet)
- feber
- reduksjon i blodplater som øker risiko for blødning eller blåmerke
- svekket heling

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- opportunistiske (uvanlige) infeksjoner (inkludert tuberkulose og andre infeksjoner som oppstår ved svekket immunforsvar)
- nevrologiske sykdommer (inkludert hjernehinnebetennelse)
- øyebetennelser
- bakterieinfeksjoner
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen)
- kreft, inkludert kreft som påvirker lymfesystemet (lymfom) og melanom (en type hudkreft)
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som en tilstand kalt sarkoidose)
- vaskulitt (betennelse i blodårene)
- skjelving
- nevropati (nerveskade)
- slag
- dobbeltsyn
- hørseltap, øresus
- følelse av at hjertet slår uregelmessig

- hjerteproblemer som forårsaker andpustenhet eller hevelse i ankler
- hjerteinfarkt
- en utposning på veggen av en stor pulsåre, betennelse og blodpropp i en blodåre, blokade av et blodkar
- lungesykdom som forårsaker andpustenhet (inkludert betennelse)
- lungeemboli (blodpropp i en blodåre i lungene)
- pleuravæske (unormal samling av væske i lungesekken)
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg
- svelgeproblemer
- opphovnet ansikt
- betennelse i galleblæren, gallestein
- fettlever (opphopning av fett i leverceller)
- nattesvette
- arrdannelse
- unormal muskeltap
- systemisk lupus erythematosus (en immunsykdom inkludert betennelser i hud, hjerte, lunge, ledd og andre organer)
- søvnforstyrrelser
- impotens
- betennelser

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- leukemi (kreft som påvirker blod og benmarg)
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk
- multippel sklerose
- nerveforstyrrelser (som betennelse på øyenerven og Guillain-Barré syndrom, en tilstand som kan forårsake muskelsvakhet, unormale sanseinntrykk, prikking i armene og overkroppen)
- hjertet slutter å pumpe
- lungefibrose (arrdannelse i lungene)
- hull i tarmveggen (tarmperforasjon)
- hepatitt (leverbetennelse)
- reaktivering av hepatitt B-infeksjon
- autoimmun hepatitt (leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunforsvar)
- betennelse i blodkarene i huden
- Stevens-Johnson syndrom (livstruende reaksjon med influensalignende symptomer og utslett med blemmer)
- ansiktsødem (opphovnet ansikt) i forbindelse med allergiske reaksjoner,
- erythema multiforme (hudutslett med inflammasjon)
- lupuslignende syndrom
- angioødem (lokalisert opphovning av huden)
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett)

**Ikke kjent** (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data)

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig)
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft)
- Kaposi sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden.
- leversvikt
- forverring av en tilstand kalt dermatomyositt (forekommer som hudutslett ledsaget med muskelsvakhet)
- vektøkning (for de fleste pasientene var vektøkningen liten)

Noen bivirkninger som er observert med adalimumab har ikke symptomer og kan bare vises gjennom blodprøver. Disse er:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for røde blodlegemer
- forhøyede lipider i blod
- forhøyede leverenzymer

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- høye blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for blodplater
- forhøyet urinsyre i blod
- unormale blodverdier for natrium
- lave blodverdier for kalsium
- lave blodverdier for fosfat
- høyt blodsukker
- høye blodverdier for laktatdehydrogenase
- tilstedeværelse av autoantistoffer i blod
- lavt kaliumnivå i blodet

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve)

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og antall plater

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt barnets lege eller apotek dersom ditt barn opplever bivirkninger. Dette gjelder også mulige bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Amsparity**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten/esken etter EXP.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

### Alternativ oppbevaring:

Ved behov (f.eks. når du er på reise) kan et enkelt Amsparity-hetteglass oppbevares ved romtemperatur (ved høyst 30 °C) for en periode på maksimum 30 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk det tas fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur må hetteglasset **brukes innen 30 dager eller kastes**, selv om det blir lagt tilbake i kjøleskapet.

Du bør notere datoen når hetteglasset først tas ut fra kjøleskapet, og datoen for når det burde bli kastet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør legen din eller på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Amsparity**

- Virkestoffet er adalimumab.
- Andre innholdsstoffene er L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, sukrose, edetatdinatriumdihydrat, L-metionin, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 «Amsparity inneholder polysorbat 80» og «Amsparity inneholder natrium»).

### **Hvordan Amsparity-hetteglasset ser ut og innholdet i pakningen**

Amsparity 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass er tilgjengelig som steril oppløsning av 40 mg adalimumab oppløst i 0,8 ml oppløsning.

Amsparity-hetteglasset er laget av glass og inneholder en klar, fargeløs til svært lys brun adalimumaboppløsning. Hver pakke inneholder to esker som hver inneholder ett hetteglass, én tom steril sprøyte, én kanyle, én hetteglassadapter og to spritservietter.

Amsparity kan være tilgjengelig som hetteglass, ferdigfylt sprøyte og/eller ferdigfylt penn.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

### **Tilvirker**

Pfizer Service Company BV  
Hermeslaan 11  
1932 Zaventem  
Belgia

Eller

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká republika**

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420-283-004-111

**Danmark**

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 201 100

**Deutschland**

PFIZER PHARMA GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ,

Клон България

Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**Pfizer Healthcare Ireland Unlimited  
Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.

Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

**Magyarország**

Pfizer Kft.

Tel: +36 1 488 3700

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 21344610

**Nederland**

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer România S.R.L

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

## BRUKSANVISNING

### Instruksjoner om hvordan en injeksjon av Amsparity klargjøres og settes:

Følgende instruksjoner forklarer hvordan Amsparity skal injiseres. Les instruksjonene nøye og følg dem steg for steg.

**Ikke** prøv å sette injeksjonen med Amsparity før du har lest og forstått bruksanvisningen. Hvis barnets lege, sykepleier eller farmasøyt beslutter at du kan sette injeksjoner av Amsparity på barnet ditt hjemme, skal du få nødvendig opplæring i hvordan du skal klargjøre og injisere Amsparity.

Det er også viktig å snakke med barnets lege, sykepleier eller apotek for å være sikker på at du forstår doseinstruksjonene av Amsparity som ditt barn skal ha. Du kan på forhånd markere tidspunktene i kalenderen for når du skal sette Amsparity, slik at det blir enklere å huske det. Snakk med barnets lege, sykepleier eller apotek hvis du har spørsmål om hvordan du skal injisere Amsparity.

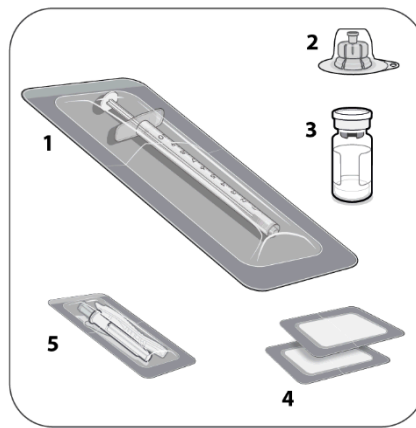
Etter tilstrekkelig opplæring kan du sette injeksjonen av Amsparity selv eller den kan settes av en annen person, for eksempel et familiemedlem eller en venn.

Feil i utførelse av følgende trinn kan forårsake forurensning som videre kan føre til infeksjon hos ditt barn.

Injeksjonen skal ikke blandes ut i samme sprøyte eller hetteglass sammen med noe annet legemiddel.

#### 1) Klargjøring

- Vær sikker på at du vet den riktige mengden (volum) som skal doseres. Hvis du ikke vet mengden **STOPP HER** og kontakt barnets lege, sykepleier eller apotek for ytterligere instruksjon.
- Du trenger en spesiell beholder for avfall, for eksempel en beholder for risikoavfall (skjærende/stikkende avfall) eller som instruert av lege, sykepleier eller apotek. Sett beholderen på din arbeidsbenk.
- Vask hendene dine grundig.
- Ta ut en eske fra pakken. Esken inneholder én sprøyte, én hetteglassadapter, ett hetteglass, to spritservietter og en kanyle. Hvis det er en eske til i pakken til en annen injeksjon sett den tilbake i kjøleskapet umiddelbart.
- Se på holdbarhetsdatoen som står på esken. **IKKE** bruk noen av delene etter den datoen som står på esken.
- Legg følgende deler klar på et rent bord. **IKKE** ta dem ut av den individuelle pakningen ennå.
  - Én 1 ml sprøyte (1)
  - Én hetteglassadapter (2)
  - Ett hetteglass Amsparity til injeksjon hos barn (3)
  - To spritservietter (4)
  - Én kanyle (5)



Amsparity er en væske som er klar og fargeløs til svært lys brun og inneholder ikke flak eller partikler. **IKKE** bruk oppløsningen dersom den har flak eller partikler i seg.

## 2) Klargjøring av Amsparity-dosen til injeksjon

Generell håndtering: **IKKE** kast noe av avfallet inntil injeksjonen er ferdig.

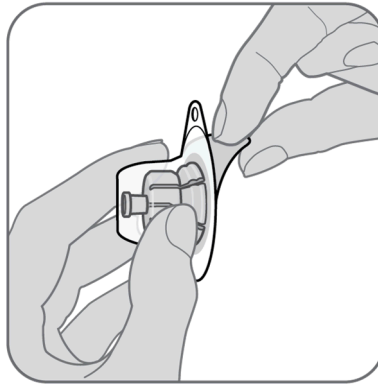
- Gjør kanylen klar ved å åpne pakken delvis fra den enden nærmest til den gule skjøtemunnstykket til sprøyten. Riv pakken bare inntil den gule skjøtemunnstykket til sprøyten kommer ut. Legg pakken ned med den klare siden av pakken vendt opp.



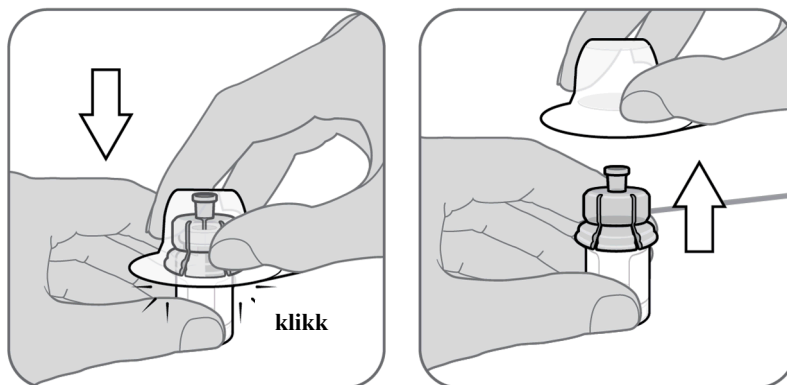
- Press opp plastlokket av hetteglasset til du ser toppen av proppen på hetteglasset.



- Bruk en av spritserviettene til å tørke proppen. **IKKE** rør proppen etter tørk med spritservietten.
- Riv av lokket til hetteglassadapteren, men ikke ta den ut.



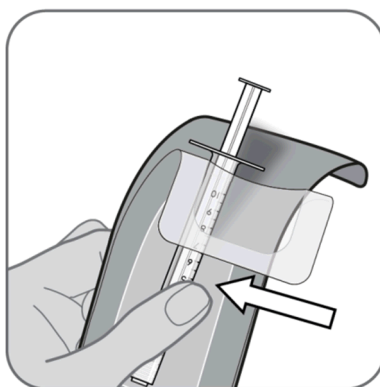
- Hold hetteglasset med hetteglassets propp vendt oppover.
- Med adapteren fortsatt i den klare pakken, koble den til hetteglassets propp ved å trykke adapteren ned til den faller på plass.
- Når du er sikker på at adapteren er festet til hetteglasset fjernes pakningen fra adapteren.
- Sett hetteglasset med adapteren forsiktig ned på din rene arbeidsbenk. Vær forsiktig så det ikke velter. **IKKE** rør adapteren.



- Gjør sprøyten klar ved å åpne pakken delvis fra den enden nærmest til den hvite stempelstangen.
- Riv den klare pakken bare inntil den hvite stempelstangen har kommet ut, men ikke ta sprøyten ut av pakken.
- Hold pakken med sprøyten og trekk **LANGSOMT** ut den hvite stempelstangen til 0,1 ml over den dose som er foreskrevet (for eksempel hvis den foreskrevne dosen er 0,5 ml trekk ut den hvite stempelstangen til 0,6 ml). Trekk **ALDRI** over 0,9 ml uansett hva foreskrevet dose er.
- Du skal sette volumet til foreskrevet dose senere.
- **IKKE** trekk den hvite stempelstangen helt ut av sprøyten.

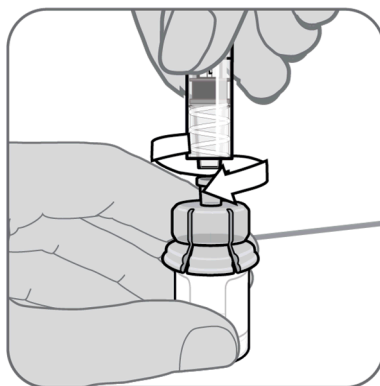
#### LEGG MERKE TIL:

Hvis den hvite stempelstangen er trukket helt ut av sprøyten, kast sprøyten og kontakt lege eller apotek for å skaffe en ny Amsparity-sprøyte. **IKKE** prøv å sette den hvite stempelstangen tilbake.

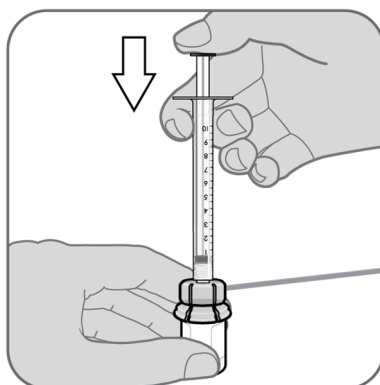


Dose + 0,1

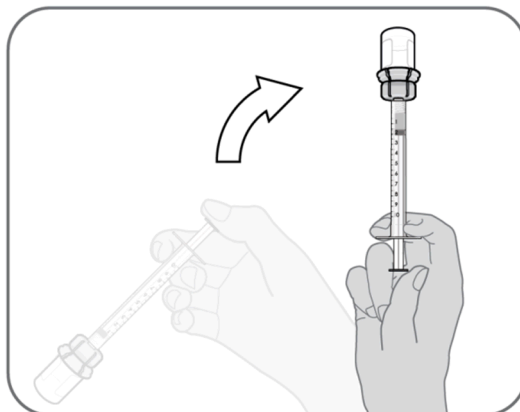
- **IKKE** bruk den hvite stempelstangen til å ta ut sprøyten fra pakken. Hold sprøyten på den graderte delen og trekk sprøyten ut av pakken. **IKKE** legg sprøyten ned på noe tidspunkt.
- Mens du holder hetteglassadapteren fast, sett sprøytetuppen i adapteren og vri sprøyten i klokken retning med en hånd inntil den sitter fast. **IKKE** stram for hardt.



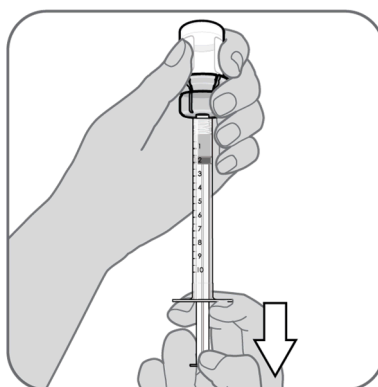
- Mens du holder hetteglasset, trykk den hvite stempelstangen helt ned. Dette trinnet er viktig for å få riktig dose.



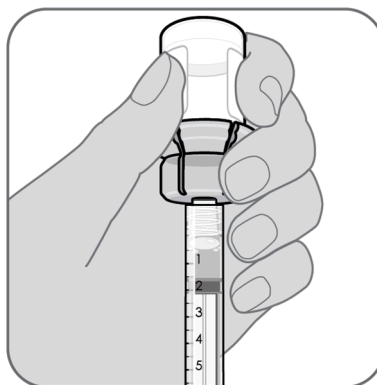
- Hold den hvite stempelstangen inn og snu hetteglasset og sprøyten opp ned.



- Trekk den hvite stempelstangen **SAKTE** ut til 0,1 ml over foreskrevet dose. Dette er viktig for å få riktig dose. Du vil sette volumet til den foreskrevne dosen i trinn 4, Forberedelse av dosen. Dersom den foreskrevne dosen for eksempel er 0,5 ml, trekker du den hvite stempelstangen ut til 0,6 ml. Du vil se oppløsningen gå fra hetteglasset inn i sprøyten.



- Skyv den hvite stempelstangen helt inn igjen for å presse oppløsningen tilbake i hetteglasset. Igjen drar du **SAKTE** den hvite stempelstangen ut til 0,1 ml utover den foreskrevne dosen. Dette er viktig for å få riktig dose og viktig for å unngå luftbobler eller luft hull i oppløsningen. Du vil sette volumet til den foreskrevne dosen i trinn 4, Forberedelse av dosen.

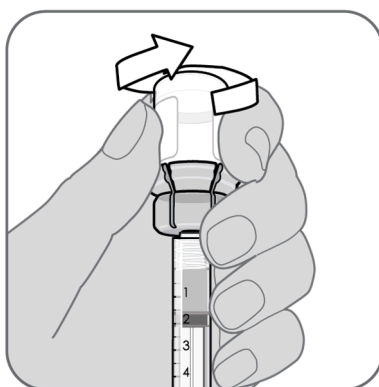


- Hvis du ser gjenværende luftbobler eller lufthull i oppløsningen i sprøyten, kan du gjenta denne prosessen opptil 3 ganger. **IKKE** rist sprøyten.

### LEGG MERKE TIL:

Hvis den hvite stempelstangen er trukket helt ut av sprøyten, kast sprøyten og kontakt legen din eller apotek for en ny. **IKKE** prøv å sette den hvite stempelstangen tilbake.

- Mens du fortsatt holder sprøyten oppreist på det graderte området, fjern adapteren med hetteglasset ved å vri adapteren av med den andre hånden. Pass på å fjerne adapteren og hetteglasset fra sprøyten. **IKKE** ta på tuppen av sprøyten.



- Hvis en stor luftboble eller lufthull sees i nærheten av sprøytetuppen, press den hvite stempelstangen **SAKTE** inn i sprøyten til væsken begynner å komme inn i sprøytetuppen. **IKKE** skyv den hvite stempelstangen forbi dosens plassering.
- For eksempel, hvis den foreskrevne dosen er 0,5 ml, **IKKE** skyv den hvite stempelstangen forbi 0,5 ml.
- Kontroller at væsken som er igjen i sprøyten er minst den foreskrevne dosen. Hvis det gjenværende volumet er mindre enn den foreskrevne dosen, skal sprøyten **IKKE** brukes. Kontakt lege, sykepleier eller apotek.
- Med den ledige hånden, plukk opp pakken med kanylen, med det gule skjøtemunnstykket pekende nedover.
- Hold sprøyten opp, sett sprøytetuppen inn i den gule skjøtemunnstykket og vri sprøyten som angitt med pil på bildet, inntil den sitter fast. Kanylen er nå festet til sprøyten.

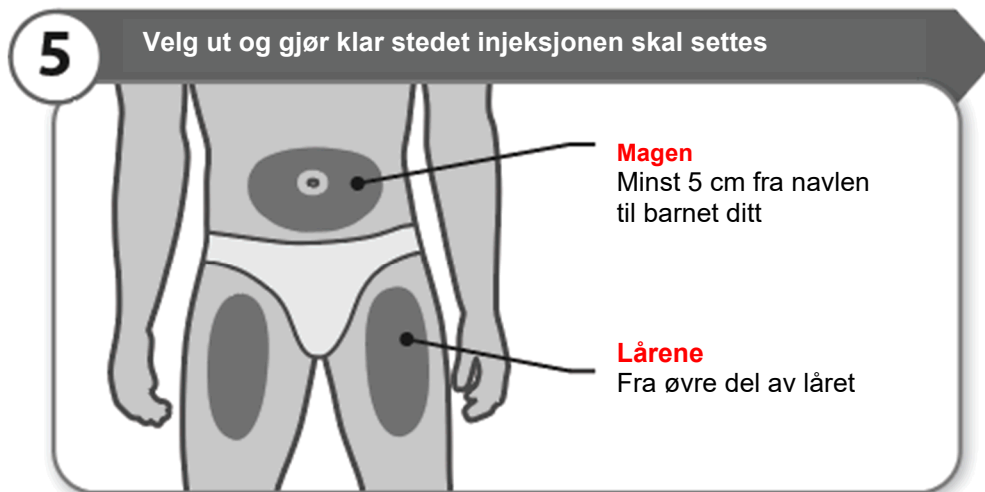


- Fjern pakken til kanylen, men **IKKE** fjern kanylens klare kanylehet.

- Legg sprøyten på den rene arbeidsbenken. Fortsett med injeksjonsstedet og forberedelse av dosen umiddelbart.

### 3) Velg ut og klargjør stedet der injeksjonen skal settes

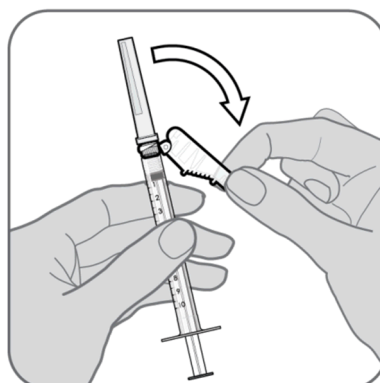
- Velg et sted på låret eller magen. **IKKE** bruk samme område som ble brukt ved den forrige injeksjonen.
- Det nye injeksjonsstedet bør være minst 3 cm fra det forrige injeksjonsstedet.



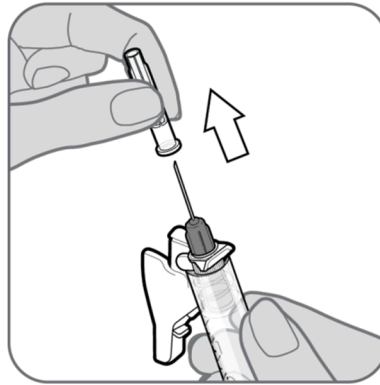
- **IKKE** injiser på et sted hvor huden er rødlig, har blåmerker eller er hard. Dette kan være tegn på en infeksjon og derfor bør du kontakte barnets lege.
  - Hvis barnet ditt har psoriasis, skal du ikke injisere direkte i hudområder som har hevelse, er tykke, røde eller flasser eller i hudlesjoner.
- For å redusere faren for infeksjon bruk den vedlagte spritservietten og tørk av injeksjonsstedet. **IKKE** berør området igjen før injeksjonen settes.

### 4) Klargjøring av dosen

- Ta opp sprøyten med kanylen pekende opp.
- Bruk den andre hånden til å trekke den rosa kanylebeskytteren ned mot sprøyten.



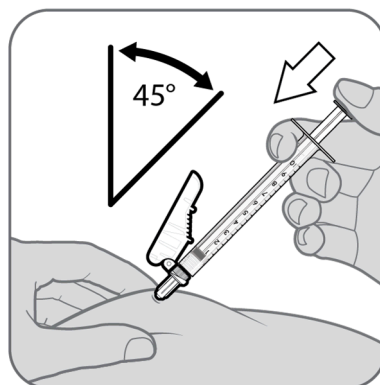
- Fjern kanylens klare kanylehette ved å trekke den rett opp med den andre hånden.



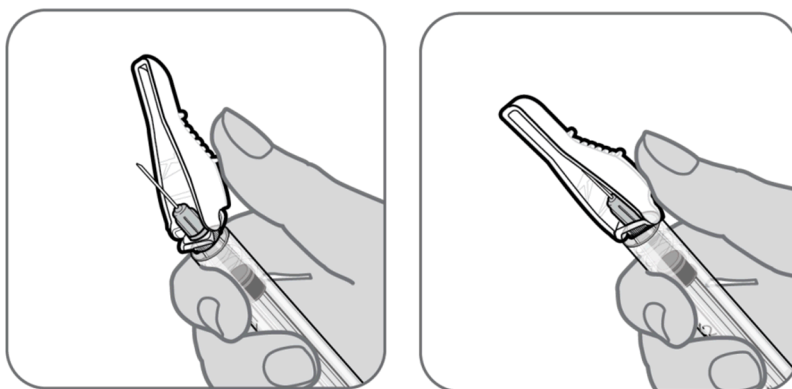
- Kanylen er ren.
- **IKKE** rør kanylen.
- **IKKE** legg sprøyten ned på noe tidspunkt etter at den klare kanylehetten er av.
- **IKKE** prøv å sette den klare kanylehetten tilbake på kanylen.
- Hold sprøyten i øyehøyde med kanylen pekende opp for å se mengden klart. Vær forsiktig med å ikke sprute det flytende legemidlet i øyet.
- Kontroller den forskrevne mengden legemiddel igjen.
- Skyv den hvite stempelstangen forsiktig inn i sprøyten inntil sprøyten inneholder den foreskrevne mengde med væske. Overflødig væske kan komme ut av kanylen mens den hvite stempelstangen presses. **IKKE** tørk av kanylen eller sprøyten.

## 5) Injisere Amsparity

- Ta forsiktig tak i den rengjorte huden med den frie hånden og hold fast.
- Hold sprøyten med den andre hånden i 45-graders vinkel til huden.
- Trykk kanylen helt gjennom huden med en rask, kortvarig bevegelse.
- Slipp taket i huden som du holder i hånden.
- Press sakte inn den hvite stempelstangen for å injisere oppløsningen inntil sprøyten er tom.
- Når sprøyten er tom, trekkes kanylen ut av huden, pass på å trekke den ut i samme vinkel som den ble stukket inn.
- Sjekk at den ferdigfylte sprøyten er helt tom for legemiddel.



- Forsiktig trekk opp den rosa kanylebeskytteren over kanylen til den er på plass, og legg sprøyten med kanylen på arbeidsbenken. **IKKE** plasser den klare kanylehetten tilbake på kanylen.



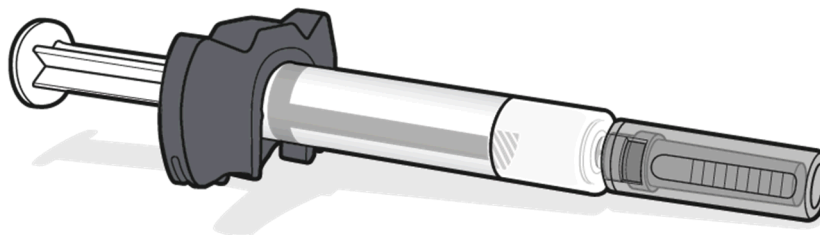
- Trykk mot injeksjonsstedet i 10 sekunder med et stykke gasbind. Det kan hende det vil blø litt. **IKKE** gni injeksjonsstedet. Bruk plaster dersom nødvendig.

#### 6) **Kast utstyr som blir til overs**

- Du trenger en spesiell beholder for avfall, for eksempel en beholder for risikoavfall (skjærende/stikkende avfall) eller som instruert av lege, sykepleier eller apotek.
- Legg sprøyten med kanylen, hetteglasset og adapteren i en beholder for risikoavfall. **IKKE** kast disse tingene i vanlig husholdningsavfall.
- Sprøyten, kanylen, hetteglasset og adapteren **MÅ ALDRI** brukes om igjen.
- Den spesielle avfallsbeholderen må oppbevares utilgjengelig for barn.
- Kast alle de andre brukte gjenstander i ditt vanlige husholdningsavfall.

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Amsparity 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte adalimumab



**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen vil også gi deg et pasientkort som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før du får Amsparity og under behandling med Amsparity. Ha dette pasientkortet på deg.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget (se avsnitt 4).

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Amsparity er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Amsparity
3. Hvordan du bruker Amsparity
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Amsparity
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Amsparity er og hva det brukes mot**

Amsparity inneholder virkestoffet adalimumab, et legemiddel som virker på kroppens immunforsvar.

Amsparity brukes til å behandle betennelsessykdommene beskrevet under:

- revmatoid artritt
- polyartikulær juvenil idiopatisk artritt
- pediatrik entesittrelatert artritt
- Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)
- aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt
- psoriasisartritt
- psoriasis
- hidrosadenitt
- Crohns sykdom
- ulcerøs kolitt
- ikke-infeksiøs uveitt

Virkestoffet i Amsparity, adalimumab, er et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som fester seg til et spesifikt mål i kroppen.

Målet til adalimumab er et protein som kalles tumornekrosefaktor (TNF $\alpha$ ), som er involvert i immunforsvaret. Ved betennelsessykdommene ovenfor foreligger det i økte nivåer. Ved å feste seg til TNF $\alpha$  blokkerer Amsparity dets virkning og reduserer betennelsen ved disse tilstandene.

### Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Amsparity brukes til å behandle revmatoid artritt hos voksne. Hvis du har moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt, kan det hende du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Amsparity for å behandle revmatoid artritt.

Amsparity kan også brukes til å behandle alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt uten tidligere behandling med metotreksat.

Amsparity kan bremse skadevirkninger av sykdommen på bindevev og bein i leddene og kan hjelpe til med å forbedre fysisk funksjon.

Vanligvis brukes Amsparity sammen med metotreksat. Hvis legen din bestemmer at metotreksat ikke er egnet, kan Amsparity gis alene.

### Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt er en betennelsessykdom i leddene som vanligvis først oppstår i barndommen.

Amsparity brukes til å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos barn og ungdom fra 2 til 17 år. Det kan hende barnet ditt først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil barnet ditt få Amsparity for å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt.

### Pediatrik entesittrelatert artritt

Pediatrik entesittrelatert artritt er en betennelsessykdom i leddene og der senene er festet i bein.

Amsparity brukes til å behandle entesittrelatert artritt hos barn og ungdom fra 6 til 17 år. Det kan hende barnet ditt først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil barnet ditt få Amsparity for å behandle entesittrelatert artritt.

### Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt er betennelsessykdommer i ryggstølen.

Amsparity brukes hos voksne for å behandle disse tilstandene. Hvis du har Bekhterevs sykdom eller aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, vil du først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Amsparity for å redusere tegn og symptomer på sykdommen.

### Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene assosiert med psoriasis.

Amsparity brukes til å behandle psoriasisartritt hos voksne. Amsparity kan bremse skadevirkninger av sykdommen på bindevev og bein i leddene og kan hjelpe til med å forbedre fysisk funksjon.

### Plakkpsoriasis hos voksne og barn

Plakkpsoriasis er en hudsykdom som forårsaker røde, flassende, tørre flekker på huden dekket med sølvfarget, skjellaktig hud. Plakkpsoriasis kan også påvirke neglene, føre til smuldring, fortykkelse og løsning fra neglesengen som kan være smertefullt. Psoriasis antas å skyldes et problem med kroppens immunforsvar som fører til en økt produksjon av hudceller.

Amsparity brukes til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne. Amsparity brukes også til å behandle alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 4 til 17 år, hvor legemidler som påføres på huden og lysbehandling ikke har virket godt nok eller ikke er egnet.

### Hidrosadenitt hos voksne og ungdom

Hidrosadenitt (også kalt svettekjertelbetennelse og hidradenitis suppurativa) er en kronisk og ofte smertefull betennelsessykdom i huden. Symptomer kan være ømme knuter (klumper) og byller (abscesser) som kan lekke puss. Som oftest påvirkes spesifikke områder av huden, som f.eks. under brystene, i armhulene, innsiden av lårene, lysken og rumpe. Arrdannelse kan også forekomme i berørte områder.

Amsparity brukes til å behandle hidrosadenitt hos voksne og ungdom over 12 år. Amsparity kan redusere antall knuter og byller, og smerten som ofte er forbundet med sykdommen. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Amsparity.

### Crohns sykdom hos voksne og barn

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i tarmen.

Amsparity brukes til å behandle Crohns sykdom hos voksne og barn fra 6 til 17 år.

Hvis du har Crohns sykdom vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Amsparity for å redusere sykdomstegn og symptomer på din Crohns sykdom.

### Ulcerøs kolitt hos voksne og barn

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tykktarmen.

Amsparity brukes til å behandle moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos voksne og barn fra 6 til 17 år. Hvis du har ulcerøs kolitt kan det hende du først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Amsparity for å redusere tegn og symptomer på sykdommen.

### Ikke-infeksiøs uveitt hos voksne og barn

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet. Denne betennelsen kan føre til nedsatt syn og/eller tilstedeværelse av flytende legemer i øyet (svarte prikker eller ujevne linjer som beveger seg over synsfeltet). Amsparity virker ved å redusere denne betennelsen.

Amsparity brukes til å behandle

- voksne med ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker bakre del av øyet.
- barn over 2 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker fremre del av øyet (regnbuehinnebetennelse).

Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Amsparity for å redusere tegn og symptomer på sykdommen.

## **2. Hva du må vite før du bruker Amsparity**

## **Bruk ikke Amsparity**

- Dersom du er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du har en alvorlig infeksjon, inkludert aktiv tuberkulose, sepsis (blodforgiftning) eller opportunistiske infeksjoner (uvanlige infeksjoner forbundet med et svekket immunforsvar). Det er viktig at du informerer legen din dersom du har symptomer på infeksjon, f.eks. feber, sår, tretthet, problemer med tennene (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).
- Dersom du har moderat til alvorlig hjertesvikt. Det er viktig at du forteller legen hvis du har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).

## **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk lege eller apotek før du bruker Amsparity.

Det er viktig at du og legen registrerer navn og batchnummer til det administrerte legemidlet.

### Allergiske reaksjoner

- Dersom du får allergiske reaksjoner med symptomer som tetthet eller piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å injisere Amsparity, men kontakte legen umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.

### Infeksjoner

- Dersom du har en infeksjon, inkludert langtidsinfeksjon eller en infeksjon i én del av kroppen (f.eks. leggsår) må du snakke med legen din før du begynner å bruke Amsparity. Kontakt legen din hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Amsparity. Denne risikoen kan være større hvis du har problemer med din lungefunksjon. Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterier, eller andre opportunistiske infeksjoner (uvanlige smittefarlige organismer) og sepsis (blodforgiftning). I sjeldne tilfeller kan disse infeksjonene være livstruende. Det er viktig å fortelle legen om eventuelle symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen kan anbefale å stoppe Amsparity midlertidig.

### Tuberkulose (TB)

- Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med adalimumab, kommer legen din til å undersøke om du har tegn eller symptomer på tuberkulose før Amsparity-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk evaluering som vil inkludere din sykdomshistorie og passende screeningtester (f.eks. røntgenbilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene bør registreres i pasientkortet ditt.
- Det er svært viktig at du forteller legen om du noensinne har hatt tuberkulose, eller om du har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose.
- Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om du har mottatt forebyggende behandling mot tuberkulose.

- Dersom symptomer på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, vekttap, energitap, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen må du fortelle legen din om det straks.

#### Reise / tilbakevendende infeksjon

- Gi beskjed til legen din dersom du har bodd eller reist i områder hvor soppinfeksjoner som histoplasmose, koksidioidomykose eller blastomykose er endemiske (forekommer).
- Gi beskjed til legen din om du har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.
- Du bør være særlig oppmerksom på tegn på infeksjoner under behandling med Amsparity. Det er viktig at du forteller legen din dersom du får symptomer på infeksjoner, for eksempel feber, sår, trøtthet eller tannproblemer.

#### Hepatitt B-virus

- Gi beskjed til legen din dersom du er bærer av hepatitt B-virus (HBV), dersom du har aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror du kan være utsatt for å få HBV. Legen din bør teste deg for HBV. Adalimumab kan reaktivere HBV-infeksjon hos personer som er bærere av dette viruset. I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis du tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV være livstruende.

#### Eldre over 65 år

- Hvis du er over 65 år kan du være mer mottagelig for infeksjoner mens du blir behandlet med Amsparity. Du og legen din bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens du blir behandlet med Amsparity. Det er viktig at du forteller legen din dersom du får symptomer på infeksjoner, for eksempel feber, sår, trøtthet eller tannproblemer.

#### Operasjon eller inngrep i tennene

- Dersom du skal opereres eller ha inngrep i tennene, skal du si fra til legen/tannlegen at du bruker Amsparity. Legen kan anbefale å stoppe Amsparity midlertidig.

#### Demyeliniserende sykdom

- Dersom du har eller utvikler en demyeliniserende sykdom (en sykdom som påvirker det isolerende laget rundt nervene, som multipel sklerose), vil legen avgjøre om du kan bruke Amsparity. Gi beskjed til legen umiddelbart dersom du opplever symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller ben eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.

#### Vaksinasjoner

- Enkelte vaksiner inneholder levende, men svekkede former for sykdomsfremkallende bakterier eller virus som kan forårsake infeksjoner, og bør ikke tas under behandling med Amsparity. Spør legen din før du får vaksiner. Det anbefales at barn, hvis mulig, vaksineres som planlagt i henhold til alderen før Amsparity-behandling startes. Dersom du fikk Amsparity under graviditet, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en infeksjon inntil omtrent fem måneder etter siste dose som du mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller ditt spedbarns leger og annet helsepersonell at du brukte Amsparity under graviditeten, slik at de kan vurdere når barnet ditt burde vaksineres.

### Hjertesvikt

- Det er viktig at du orienterer legen om du har eller har hatt alvorlige hjertelidelser. Dersom du har lett hjertesvikt og du behandles med Amsparity, skal din hjertestatus overvåkes nøye av legen. Hvis du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (for eksempel tungpustethet, hovne føtter) skal du kontakte legen umiddelbart.

### Feber, blåmerker, blødning eller blekhet

- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok av de blodlegemene som forhindrer infeksjoner eller stopper blødninger. Kontakt lege snarest hvis du får feber som ikke forsvinner, får blåmerker eller blør svært lett eller ser svært blek ut. Legen din kan bestemme at behandlingen må avbrytes.

### Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og voksne som får adalimumab eller andre TNF $\alpha$ -blokkere. Personer med mer alvorlig revmatoid artritt som har hatt sykdommen i lang tid, kan ha høyere risiko enn gjennomsnittet for å få lymfom og leukemi (kreft som angriper blodceller og benmarg). Dersom du tar Amsparity, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man sett en sjelden og alvorlig type lymfom hos pasienter som bruker adalimumab. Noen av disse pasientene ble også behandlet med legemidlene azatioprin eller merkaptopurin. Fortell legen din dersom du tar azatioprin eller merkaptopurin sammen med Amsparity.
- I tillegg har tilfeller av ikke-melanom hudkreft blitt sett hos pasienter som får adalimumab. Hvis det oppstår nye områder med skadet hud under eller etter behandlingen, eller hvis eksisterende merker eller områder med skade endrer utseende, må du fortelle det til legen.
- Andre krefttyper enn lymfomer er sett hos pasienter som hadde en bestemt type lungesykdom kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og som fikk behandling med andre TNF $\alpha$ -blokkere. Dersom du har KOLS, eller er storrøyker, skal du snakke med legen din om behandling med en TNF $\alpha$ -blokker passer for deg.

### Autoimmune sykdommer

- I sjeldne tilfeller kan behandling med Amsparity føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

### **Andre legemidler og Amsparity**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Amsparity kan tas sammen med metotreksat eller visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (f.eks. sulfasalasin, hydroksyklorokin, leflunomid samt gullpreparater til injeksjon), kortikosteroider eller smertestillende legemidler, deriblant ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Du må ikke ta Amsparity sammen med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept på grunn av økt risiko for alvorlig infeksjon. Kombinasjonen av adalimumab og andre TNF-antagonister og anakinra eller abatacept anbefales ikke basert på mulig økt risiko for infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner og andre potensielle farmakologiske interaksjoner. Hvis du har spørsmål, kontakt legen din.

## Graviditet og amming

Du bør vurdere å bruke sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette bruken i minst 5 måneder etter siste behandling med Amsparity.

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Amsparity bør kun brukes under graviditet dersom det er nødvendig.

I henhold til en studie på gravide var det ingen større risiko for fosterskader når moren hadde fått adalimumab under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått adalimumab.

Amsparity kan brukes under amming.

Dersom du bruker Amsparity under graviditet, kan spedbarnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon. Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet ditt og annet helsepersonell om din bruk av Amsparity under graviditeten før spedbarnet vaksineres. For mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler».

## Kjøring og bruk av maskiner

Amsparity kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet (vertigo) og synsforstyrrelser kan oppstå etter å ha tatt Amsparity.

## Amsparity inneholder polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 0,16 mg polysorbat 80 i hver 0,8 ml endose ferdigfylt sprøyte, som tilsvarer 0,2 mg/ml polysorbat 80. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med lege hvis du har noen kjente allergier.

## Amsparity inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 0,8 ml dose, og er så godt som «natriumfritt».

## 3. Hvordan du bruker Amsparity

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apotek har fortalt deg. Kontakt legen din eller apotek hvis du er usikker. Legen din kan forskrive en annen styrke av Amsparity dersom du trenger en annen dose.

Amsparity injiseres under huden (subkutan bruk).

Voksne med revmatoid artritt, psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom eller aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Den vanlige dosen for voksne med revmatoid artritt, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt og psoriasisartritt er 40 mg adalimumab annenhver uke som en enkeltdose.

Ved revmatoid artritt fortsetter behandlingen med metotreksat mens du bruker Amsparity. Hvis legen din bestemmer at metotreksat ikke er egnet, kan Amsparity gis alene.

Hvis du har revmatoid artritt og ikke får behandling med metotreksat mens du behandles med Amsparity, kan legen din bestemme å gi deg 40 mg adalimumab hver uke eller 80 mg annenhver uke.

#### Barn, ungdom og voksne med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

*Barn og ungdom over 2 år som veier 10 kg til under 30 kg*

Anbefalt dose med Amsparity er 20 mg annenhver uke.

*Barn, ungdom og voksne over 2 år som veier 30 kg eller mer*

Anbefalt dose med Amsparity er 40 mg annenhver uke.

#### Barn, ungdom og voksne med entesittrelatert artritt

*Barn og ungdom over 6 år som veier 15 kg til under 30 kg*

Anbefalt dose med Amsparity er 20 mg annenhver uke.

*Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 30 kg eller mer*

Anbefalt dose med Amsparity er 40 mg annenhver uke.

#### Voksne med psoriasis

Den vanlige dosen for voksne pasienter med psoriasis er en startdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av Amsparity så lenge som legen har gitt beskjed om det. Legen kan øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke hvis denne dosen ikke virker godt nok.

#### Barn og ungdom med plakkpsoriasis

*Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg*

Den anbefalte dosen av Amsparity er en dose på 20 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.

*Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer*

Den anbefalte dosen av Amsparity er en dose på 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 40 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.

#### Voksne med hidrosadenitt

Den vanlige doseringen for hidrosadenitt er en dose på 160 mg ved oppstart (som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av en dose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag) to uker senere. Etter ytterligere to uker, fortsettes det med en dosering på 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke, som forskrevet av legen din. Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.

#### Ungdom med hidrosadenitt fra 12 til 17 år, som veier 30 kg eller mer

Den anbefalte dosen av Amsparity er en dose på 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra en uke senere. Legen kan øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke hvis denne dosen ikke virker godt nok.

Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.

### Voksne med Crohns sykdom

Den vanlige doseringen for Crohns sykdom er 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag) to uker senere, og deretter 40 mg annenhver uke. Legen kan øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke hvis denne dosen ikke virker godt nok.

### Barn og ungdom med Crohns sykdom

#### *Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg*

Den vanlige doseringen er 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en oppstartsdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.

Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke. Legen kan øke doseringsfrekvensen til 20 mg hver uke hvis denne dosen ikke virker godt nok.

#### *Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier 40 kg eller mer*

Den vanlige doseringen er 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag) to uker senere.

Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke. Legen kan øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke hvis denne dosen ikke virker godt nok.

### Voksne med ulcerøs kolitt

Den vanlige Amsparity-dosen for voksne pasienter med ulcerøs kolitt er 160 mg ved oppstart (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller som to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) etter to uker, og deretter 40 mg annenhver uke. Legen kan øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke hvis denne dosen ikke virker godt nok.

### Barn og ungdom med ulcerøs kolitt

#### *Barn og ungdom fra 6 år som veier under 40 kg*

Den vanlige dosen av Amsparity er 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg (som én 40 mg injeksjon) to uker senere. Deretter er den vanlige dosen 40 mg annenhver uke.

Pasienter som fyller 18 år mens de får 40 mg annenhver uke, bør fortsette med den foreskrevne dosen.

#### *Barn og ungdom fra 6 år som veier 40 kg eller mer*

Den vanlige dosen av Amsparity er 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er den vanlige dosen 80 mg annenhver uke.

Pasienter som fyller 18 år mens de får 80 mg annenhver uke, bør fortsette med den foreskrevne dosen.

#### Voksne med ikke-infeksiøs uveitt

Den vanlige dosen for voksne pasienter med ikke-infeksiøs uveitt er en startdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter én uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av Amsparity så lenge som legen har gitt beskjed om det.

Behandling med kortikosteroider eller andre legemidler som påvirker immunsystemet kan fortsette under behandling med Amsparity ved ikke-infeksiøs uveitt. Amsparity kan også gis alene.

#### Barn og ungdom med kronisk ikke-infeksiøs uveitt over 2 år

##### *Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg*

Den vanlige dosen av Amsparity er 20 mg annenhver uke sammen med metotreksat.

Legen din kan også forskrive en startdose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.

##### *Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer*

Den vanlige dosen av Amsparity er 40 mg annenhver uke sammen med metotreksat.

Legen din kan også forskrive en startdose på 80 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.

#### **Metode og administrasjonsmåte**

Amsparity administreres (gis) ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

**Detaljerte instruksjoner om hvordan du injiserer Amsparity er gitt i bruksanvisningen på slutten av pakningsvedlegget.**

#### **Dersom du tar for mye av Amsparity**

Dersom du ved et uhell injiserer Amsparity oftere enn du burde, snakk med lege eller apotek og fortell dem at du har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen til legemidlet, selv om den er tom.

#### **Dersom du har glemt å ta Amsparity**

Dersom du har glemt å ta Amsparity, skal du sette neste dose så snart du husker det. Deretter kan du sette neste dose den dagen det opprinnelig var planlagt, som om du ikke hadde glemt en dose.

#### **Dersom du avbryter behandling med Amsparity**

Beslutningen om å avbryte behandling med Amsparity bør diskuteres med legen din. Symptomene kan komme tilbake etter at behandlingen avbrytes.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er milde til moderate. Noen kan imidlertid være alvorlige og kreve behandling. Bivirkninger kan oppstå i minst 4 måneder etter siste injeksjon med Amsparity.

**Oppsøk lege umiddelbart** dersom du merker noe av det følgende:

- alvorlig utslett, elveblest eller andre tegn på allergisk reaksjon
- hovent ansikt, hender, føtter
- puste-, svelgebesvær
- kortpustethet i forbindelse med anstrengelse eller når man ligger ned, eller hevelse i føttene

**Gi beskjed til legen din så raskt som mulig** dersom du merker noe av dette:

- tegn og symptomer på infeksjoner, som feber, uvelhet, sår, tannproblemer, svie ved vannlating følelse av svakhet eller tretthet eller hoste
- symptomer på nerveproblemer som prikking, nummenhet, dobbeltsyn, svakhet i armer eller bein
- tegn på hudkreft, som en kul eller et åpent sår som ikke gror
- tegn og symptomer på blodsykdommer som for eksempel vedvarende feber, blåmerker, blødninger, blekhet

Symptomene beskrevet ovenfor kan være tegn på bivirkningene oppført nedenfor, som er sett med adalimumab:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødme eller kløe)
- luftveisinfeksjon (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, lungebetennelse)
- hodepine
- magesmerter
- kvalme og oppkast
- utslett
- smerter i muskler eller ledd

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa)
- mageinfeksjon (inkludert gastroenteritt)
- hudinfeksjon (inkludert cellulitt (betennelse med hevelse og ømhet i bindevev) og helvetesild)
- øreinfeksjoner
- munninfeksjon (inkludert tanninfeksjoner og forkjølelsessår)
- infeksjoner i forplantningskanal
- urinveisinfeksjon
- soppinfeksjoner
- leddinfeksjoner
- godartede tumorer
- hudkreft,
- allergiske reaksjoner (inkludert sesongallergi)
- dehydrering
- humørsvingninger (inkludert depresjon)
- angst
- søvnvansker
- sanseforstyrrelser som kribling, prikking eller nummenhet
- migrene
- symptomer på kompresjon av nerverot (inkludert smerter i korsryggen og i beina)
- synsforstyrrelser
- øyeinfeksjon
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye
- følelse av svimmelhet eller av å spinne (vertigo),

- følelse av at hjertet slår raskt
- høyt blodtrykk
- rødme
- blodansamling utenfor blodårer (hematom)
- hoste
- astma
- kortpusthet
- mageblødning
- dyspepsi (forstyrrelser i øvre mage-tarm-kanal, dårlig fordøyelse, oppblåsthet, halsbrann)
- sure oppstøt
- Sjøgrens syndrom (inkludert tørre øyne og munn)
- kløe
- kløende utslett
- blåmerke
- hudbetennelse (som eksem)
- brekking av fingernegl og tånegl
- økt svette
- hårtap
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis
- muskelkramper
- blod i urin
- nyreprobleme,
- brystmerter
- ødem (en opphoping av væske i kroppen som gir hevelser i det berørte vevet)
- feber
- reduksjon i blodplater som øker risiko for blødning eller blåmerke
- svekket heling

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- opportunistiske (uvanlige) infeksjoner (inkludert tuberkulose og andre infeksjoner som oppstår ved svekket immunforsvar)
- nevrologiske sykdommer (inkludert hjernehinnebetennelse)
- øyebetennelser
- bakterieinfeksjoner
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen)
- kreft, inkludert kreft som påvirker lymfesystemet (lymfom) og melanom (en type hudkreft)
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som en tilstand kalt sarkoidose)
- vaskulitt (betennelse i blodårene)
- skjelving
- nevropati (nerveskade)
- slag
- dobbeltsyn
- hørseltap, øresus
- følelse av at hjertet slår uregelmessig
- hjerteproblemer som forårsaker andpustenhet eller hevelse i ankler
- hjerteinfarkt
- en utposning på veggen av en stor pulsåre, betennelse og blodpropp i en blodåre, blokkade av et blodkar
- lungesykdom som forårsaker andpustenhet (inkludert betennelse)
- lungeemboli (blodpropp i en blodåre i lungene)
- pleuravæske (unormal samling av væske i lungesekken)
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg

- svelgeproblemer
- opphovnet ansikt
- betennelse i galleblæren, gallestein
- fettlever (opphopning av fett i leverceller)
- nattesvette
- arrdannelse
- unormal muskeltap
- systemisk lupus erythematosus (en immun sykdom inkludert betennelser i hud, hjerte, lunge, ledd og andre organer)
- søvnforstyrrelser
- impotens
- betennelser

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- leukemi (kreft som påvirker blod og benmarg)
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk
- multippel sklerose
- nerveforstyrrelser (som betennelse på øyenerven og Guillain-Barré syndrom, en tilstand som kan forårsake muskelsvakhet, unormale sanseinntrykk, prikking i armene og overkroppen)
- hjertet slutter å pumpe
- lungefibrose (arrdannelse i lungene)
- hull i tarmveggen (tarmperforasjon)
- hepatitt (leverbetennelse)
- reaktivering av hepatitt B-infeksjon
- autoimmun hepatitt (leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunforsvar),
- betennelse i blodkarene i huden
- Stevens-Johnson syndrom (livstruende reaksjon med influensalignende symptomer og utslett med blemmer)
- ansiktsødem (opphovnet ansikt) i forbindelse med allergiske reaksjoner,
- erythema multiforme (hudutslett med inflammasjon)
- lupuslignende syndrom
- angioødem (lokalisert opphovning av huden)
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett)

**Ikke kjent** (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelig data)

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig)
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft)
- Kaposi sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden.
- leversvikt
- forverring av en tilstand kalt dermatomyositt (forekommer som hudutslett ledsaget med muskelsvakhet)
- vektøkning (for de fleste pasientene var vektøkningen liten)

Noen bivirkninger som er observert med adalimumab har ikke symptomer og kan bare vises gjennom blodprøver. Disse er:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for røde blodlegemer
- forhøyede lipider i blod
- forhøyede leverenzymer

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- høye blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for blodplater
- forhøyet urinsyre i blod
- unormale blodverdier for natrium
- lave blodverdier for kalsium
- lave blodverdier for fosfat
- høyt blodsukker
- høye blodverdier for laktatdehydrogenase
- tilstedeværelse av autoantistoffer i blod
- lavt kaliumnivå i blodet

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve)

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og antall plater

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Amsparity**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten/blisterpakningen/esken etter EXP.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

#### Alternativ oppbevaring:

Ved behov (f.eks. når du er på reise) kan en enkelt Amsparity ferdigfylt sprøyte oppbevares ved romtemperatur (ved høyst 30 °C) for en periode på maksimum 30 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur må sprøyten **brukes innen 30 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet.

Du bør notere datoen når sprøyten først tas ut fra kjøleskapet, og datoen for når den burde bli kastet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør legen din eller på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Amsparity**

- Virkestoffet er adalimumab.
- Andre innholdsstoffene er L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, sukrose, edetatdinatriumdihydrat, L-metionin, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 «Amsparity inneholder polysorbat 80» og «Amsparity inneholder natrium»).

### **Hvordan Amsparity ferdigfylt sprøyte ser ut og innholdet i pakningen**

Amsparity 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte er tilgjengelig som steril oppløsning av 40 mg adalimumab oppløst i 0,8 ml oppløsning.

Amsparity ferdigfylt sprøyte er en glasssprøyte som inneholder en klar, fargeløs til svært lys brun adalimumaboppløsning. Hver pakke inneholder 1, 2, 4 eller 6 ferdigfylte sprøyter for pasientbruk sammen med henholdsvis 2 (1 reserve), 2, 4 eller 6 spritservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Amsparity kan være tilgjengelig som hetteglass, ferdigfylt sprøyte og/eller ferdigfylt penn.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

### **Tilvirker**

Pfizer Service Company BV  
Hermeslaan 11  
1932 Zaventem  
Belgia

Eller

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11  
**Česká republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 201 100

**Deutschland**

PFIZER PHARMA GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ,

Клон България

Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**Pfizer Healthcare Ireland Unlimited  
Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.

Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 21344610

**Nederland**

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer România S.R.L

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

**BRUKSANVISNING**  
Amsparity (adalimumab)  
40 mg

Endose ferdigfylt sprøyte, til subkutan injeksjon

**Ta vare på dette pakningsvedlegget. Disse instruksjonene viser trinn for trinn hvordan du klargjør og setter en injeksjon.**

**Oppbevar den ferdigfylte sprøyten med Amsparity i kjøleskapet mellom 2 °C til 8 °C.**

**Oppbevar den ferdigfylte sprøyten med Amsparity i originalemballasjen frem til bruk for å beskytte mot direkte sollys.**

**Ved behov, for eksempel under reiser, kan du oppbevare ferdigfylte sprøyter med Amsparity i romtemperatur ved høyst 30 °C i inntil 30 dager.**

**Oppbevar Amsparity, injeksjonsutstyr og alle andre legemidler utilgjengelig for barn.**

Amsparity til injeksjon kommer i en ferdigfylt sprøyte til engangsbruk som inneholder en enkelt dose legemiddel.

**Ikke** prøv å sette injeksjonen med Amsparity på deg selv før du har lest og forstått bruksanvisningen. Hvis lege, sykepleier eller farmasøyt beslutter at du kan sette injeksjoner av Amsparity på deg selv hjemme, skal du få nødvendig opplæring i hvordan du skal klargjøre og injisere Amsparity.

Det er også viktig å snakke lege, sykepleier eller farmasøyt for å være sikker på at du forstår doseinstruksjonene til Amsparity. Du kan på forhånd markere tidspunktene i kalenderen for når du skal sette Amsparity, slik at det blir enklere å huske det. Snakk med lege, sykepleier eller apotek hvis du har spørsmål om hvordan du skal injisere Amsparity.

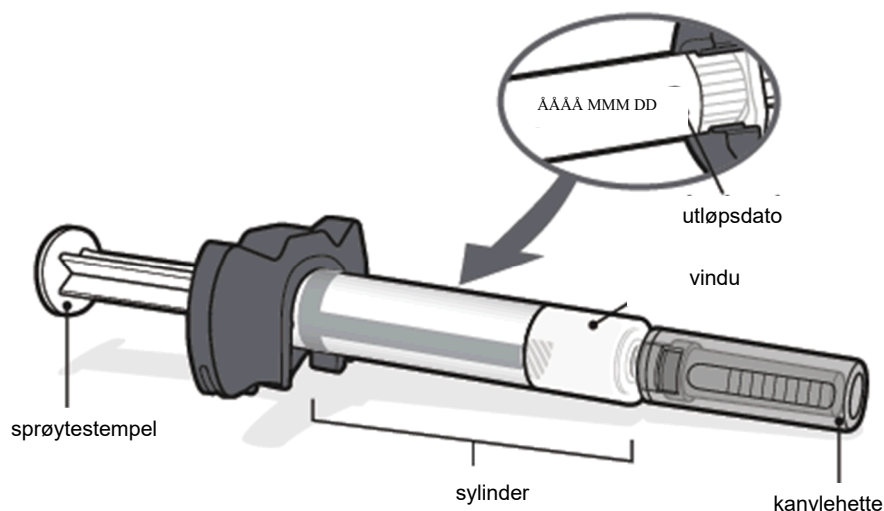
Etter tilstrekkelig opplæring kan du sette injeksjonen av Amsparity selv, eller den kan settes av en omsorgsperson.

## 1. Dette trenger du

- Du trenger følgende utstyr til hver injeksjon av Amsparity. Legg utstyret på en ren, flat overflate.

- 1 Amsparity ferdigfylt sprøyte i et brett, i esken
- 1 spritserviett, i esken
- 1 bomulldott eller gasbind (ikke inkludert i Amsparity-esken)
- Egnert beholder for skarpe gjenstander (ikke inkludert i Amsparity-esken)

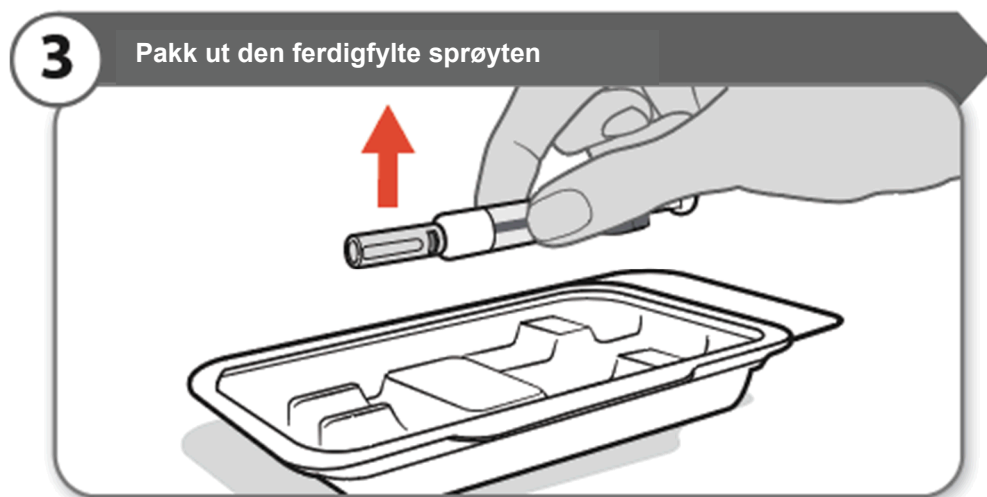
**Viktig:** Snakk med lege, sykepleier eller apotek dersom du har spørsmål om ferdigfylte sprøyter som inneholder Amsparity eller legemidlet.



## 2. Klargjøre

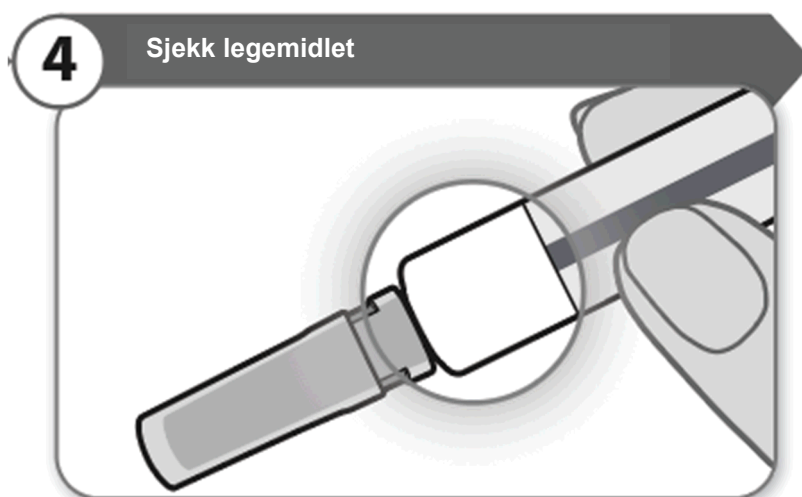
- Ta Amsparity-esken ut av kjøleskapet.
- Åpne esken og ta ut brettet som inneholder den ferdigfylte sprøyten.
- Sjekk esken og brettet. Skal **ikke** brukes hvis:
  - utløpsdatoen har passert
  - den har vært fryst eller tint
  - den har falt, selv om den ser uskadet ut
  - den har vært utenfor kjøleskapet i mer enn 30 dager
  - den ser ut til å være skadet
  - forseglingene på en ny eske er brutt
- Hvis noen av punktene over gjelder, skal du kaste den ferdigfylte sprøyten på samme måte som en brukt sprøyte. Du trenger da en ny sprøyte for å sette injeksjonen.
- Vask hendene med såpe og vann, og tørk dem helt.

Snakk med lege, sykepleier eller apotek dersom du har spørsmål om legemidlet.



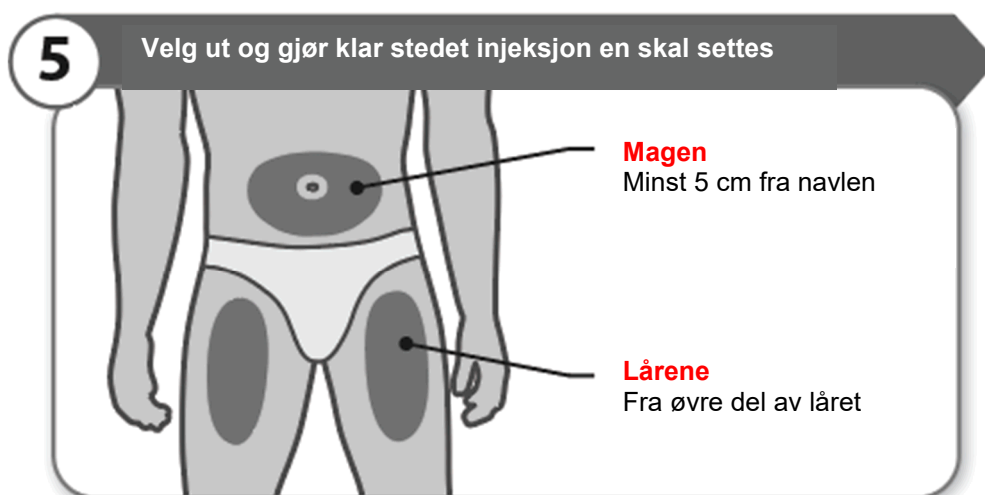
- Trekk av brettets papirforsegling.
- Ta ut 1 ferdigfylt sprøyte fra brettet, og sett originalpakningen med eventuelle ubrukte ferdigfylte sprøyter tilbake i kjøleskapet.
- **Ikke** bruk sprøyten hvis den ser ut til å være skadet.
- Den ferdigfylte sprøyten kan brukes rett etter at den er tatt ut av kjøleskapet.
- Det kan være at injeksjonen er mer behagelig hvis den har oppnådd romtemperatur. La den ferdigfylte sprøyten ligge i romtemperatur i 15 til 30 minutter før injeksjonen. Unngå direkte sollys.
- **Ikke** ta av kanylehetten fra den ferdigfylte sprøyten før du er klar til å injisere.

Hold alltid den ferdigfylte sprøyten i sylindren for å forhindre skade.

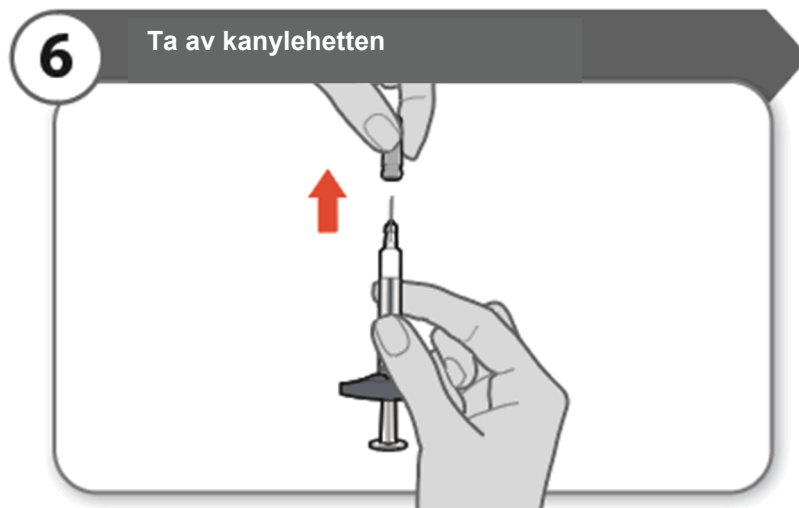


- Se nøye på legemidlet i vinduet.
- Vipp forsiktig den ferdigfylte sprøyten frem og tilbake for å sjekke legemidlet.
- **Ikke** rist den ferdigfylte sprøyten. Risting kan skade legemidlet.
- Forsikre deg om at legemidlet i den ferdigfylte sprøyten er klar og fargeløs til svært lys brun og ikke inneholder flak eller partikler. Det er normalt å se én eller flere luftbobler i vinduet. **Ikke** forsøk å fjerne luftboblene.

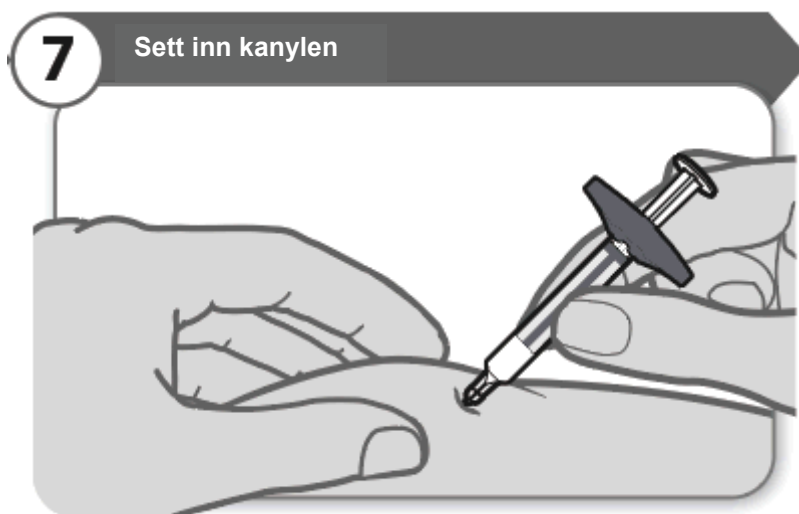
Snakk meg lege, sykepleier eller apotek dersom du har spørsmål om legemidlet.



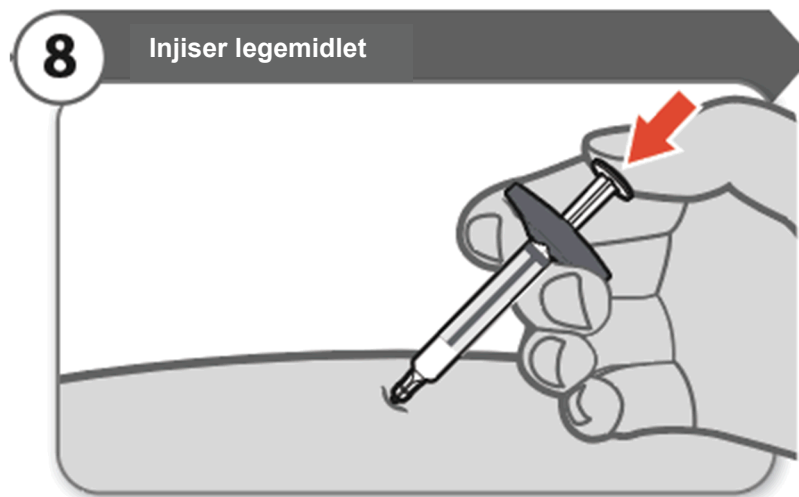
- Velg et annet sted hver gang du setter en injeksjon.
- **Ikke** sett injeksjonen i områder med bein eller i hud som har blåmerker, er rød, sår (øm) eller hard. Unngå å injisere i områder med arr eller strekkmerker.
  - Hvis du har psoriasis, skal du ikke injisere direkte i hudområder som har hevelse, er tykke, røde eller flasser eller i hudlesjoner.
- **Ikke** sett en injeksjon gjennom klær.
- Rengjør injeksjonsstedet med spritservietten.
- La injeksjonsstedet tørke.



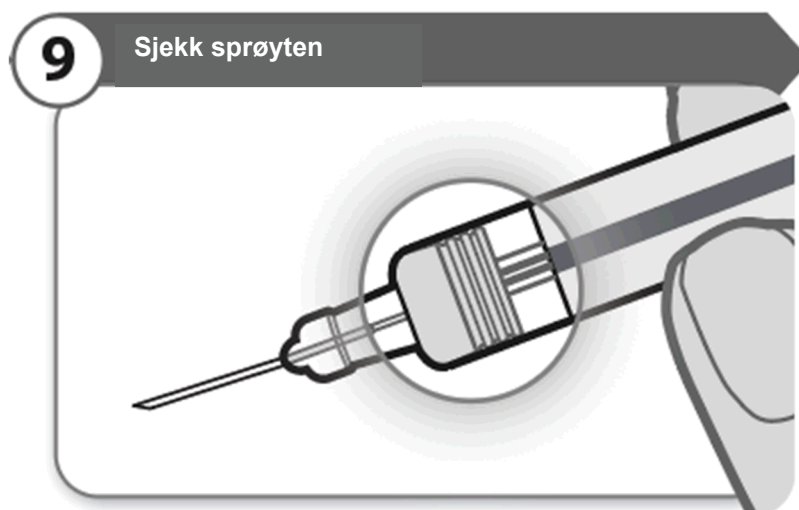
- Hold den ferdigfylte sprøyten i sylindren. Trekk forsiktig kanylehetten rett av og vekk fra kroppen når du er klar til å sette injeksjonen.
  - Det er normalt å se noen dråper av legemidlet ved kanylespissen når du fjerner kanylehetten.
  - Kast kanylehetten i en beholder for skarpe gjenstander.
- Merk:** Vær forsiktig når du håndterer den ferdigfylte sprøyten, slik at du unngår stikkskader.



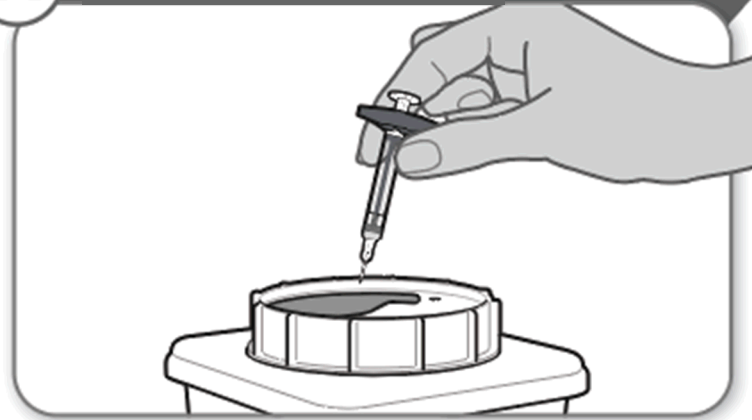
- Klem huden på det rensede injeksjonsstedet.
  - Sett kanylen helt inn i huden, med en 45-graders vinkel, som vist.
  - Når du har satt inn kanylen, slipper du taket i huden som du holder.
- Viktig:** Ikke sett sprøyten i huden på nytt. Hvis kanylen allerede har vært satt inn i huden og du ombestemmer deg om valg av injeksjonssted, trenger du en ny ferdigfylt sprøyte.



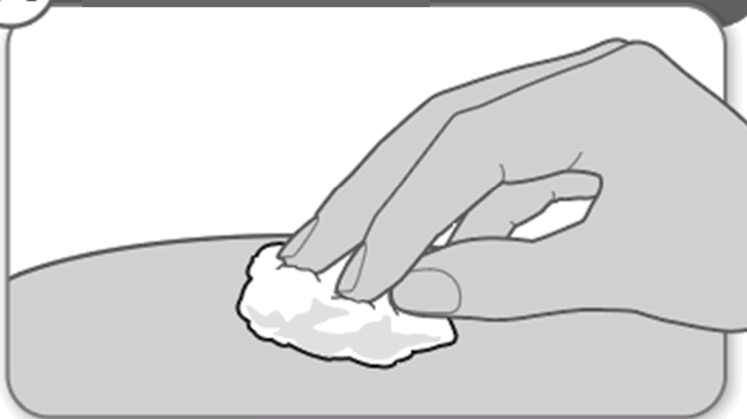
- Press sprøytestemplet sakte og konstant helt ned til den ferdigfylte sprøyten er tom. Det tar vanligvis 2 til 5 sekunder å injisere dosen.  
**Merk:** Det anbefales å holde den ferdigfylte sprøyten i huden i ytterligere 5 sekunder etter at sprøytestemplet er trykket helt inn.
- Trekk kanylen ut av huden i samme vinkel som du satte den inn.



- Sjekk at den ferdigfylte sprøyten er helt tom for legemiddel.
- **Kanylen skal aldri settes inn igjen.**
- **Kanylehetten skal aldri settes på igjen.**  
**Merk:** Hvis den grå proppen ikke er i den viste posisjonen, kan det hende at du ikke har injisert alt legemidlet. Snakk med lege, sykepleier eller apotek umiddelbart.

**10****Kast brukt sprøyte**

- Kast sprøyten umiddelbart som anvist av lege, sykepleier eller apotek og i samsvar med lokale lover for helse og sikkerhet.

**11****Etter injeksjonen**

- Se nøye på injeksjonsstedet. Hvis det er blod, kan du legge en ren bomullsdott eller et rent gasbind forsiktig på injeksjonsstedet i noen sekunder.
- **Ikke** gni injeksjonsstedet.

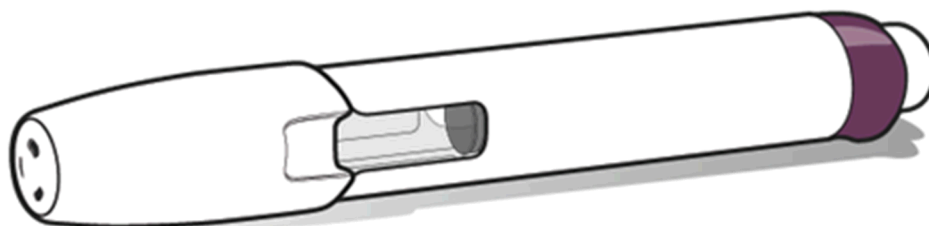
**Merk:** Oppbevar ubrukte sprøyter i kjøleskapet i originalemballasjen.

Se over for

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Amsparity 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn adalimumab



**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen vil også gi deg et pasientkort som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før du får Amsparity og under behandling med Amsparity. Ha dette pasientkortet på deg.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget (se avsnitt 4).

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Amsparity er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Amsparity
3. Hvordan du bruker Amsparity
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Amsparity
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Amsparity er og hva det brukes mot**

Amsparity inneholder virkestoffet adalimumab, et legemiddel som virker på kroppens immunforsvar.

Amsparity brukes til å behandle betennelsessykdommene beskrevet under:

- revmatoid artritt
- polyartikulær juvenil idiopatisk artritt
- pediatrik entesittrelatert artritt
- Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)
- aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt
- psoriasisartritt
- psoriasis
- hidrosadenitt
- Crohns sykdom
- ulcerøs kolitt
- ikke-infeksiøs uveitt

Virkestoffet i Amsparity, adalimumab, er et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som fester seg til et spesifikt mål i kroppen.

Målet til adalimumab er et protein som kalles tumornekrosefaktor (TNF $\alpha$ ), som er involvert i immunforsvaret. Ved betennelsessykdommene ovenfor foreligger det i økte nivåer. Ved å feste seg til TNF $\alpha$  blokkerer Amsparity dets virkning og reduserer betennelsen ved disse tilstandene.

### Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Amsparity brukes til å behandle revmatoid artritt hos voksne. Hvis du har moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt, kan det hende du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Amsparity for å behandle revmatoid artritt.

Amsparity kan også brukes til å behandle alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt uten tidligere behandling med metotreksat.

Amsparity kan bremse skadevirkninger av sykdommen på bindevev og bein i leddene og kan hjelpe til med å forbedre fysisk funksjon.

Vanligvis brukes Amsparity sammen med metotreksat. Hvis legen din bestemmer at metotreksat ikke er egnet, kan Amsparity gis alene.

### Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt er en betennelsessykdom i leddene som vanligvis først oppstår i barndommen.

Amsparity brukes til å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos barn og ungdom fra 2 til 17 år. Det kan hende barnet ditt først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil barnet ditt få Amsparity for å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt.

### Pediatrisk entesittrelatert artritt

Pediatrisk entesittrelatert artritt er en betennelsessykdom i leddene og der senene er festet i bein.

Amsparity brukes til å behandle entesittrelatert artritt hos barn og ungdom fra 6 til 17 år. Det kan hende barnet ditt først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil barnet ditt få Amsparity for å behandle entesittrelatert artritt.

### Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt er betennelsessykdommer i ryggstølen.

Amsparity brukes hos voksne for å behandle disse tilstandene. Hvis du har Bekhterevs sykdom eller aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, vil du først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Amsparity for å redusere tegn og symptomer på sykdommen.

### Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene assosiert med psoriasis.

Amsparity brukes til å behandle psoriasisartritt hos voksne. Amsparity kan bremse skadevirkninger av sykdommen på bindevev og bein i leddene og kan hjelpe til med å forbedre fysisk funksjon.

### Plakkpsoriasis hos voksne og barn

Plakkpsoriasis er en hudsykdom som forårsaker røde, flassende, tørre flekker på huden dekket med sølvfarget, skjellaktig hud. Plakkpsoriasis kan også påvirke neglene, føre til smuldring, fortykkelse og løsning fra neglesengen som kan være smertefullt. Psoriasis antas å skyldes et problem med kroppens immunforsvar som fører til en økt produksjon av hudceller.

Amsparity brukes til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne. Amsparity brukes også til å behandle alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 4 til 17 år, hvor legemidler som påføres på huden og lysbehandling ikke har virket godt nok eller ikke er egnet.

### Hidrosadenitt hos voksne og ungdom

Hidrosadenitt (også kalt svettekjertelbetennelse og hidradenitis suppurativa) er en kronisk og ofte smertefull betennelsessykdom i huden. Symptomer kan være ømme knuter (klumper) og byller (abscesser) som kan lekke puss. Som oftest påvirkes spesifikke områder av huden, som f.eks. under brystene, i armhulene, innsiden av lårene, lysken og rumpe. Arrdannelse kan også forekomme i berørte områder.

Amsparity brukes til å behandle hidrosadenitt hos voksne og ungdom over 12 år. Amsparity kan redusere antall knuter og byller, og smerten som ofte er forbundet med sykdommen. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Amsparity.

### Crohns sykdom hos voksne og barn

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i tarmen.

Amsparity brukes til å behandle Crohns sykdom hos voksne og barn fra 6 til 17 år.

Hvis du har Crohns sykdom vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Amsparity for å redusere sykdomstegn og symptomer på din Crohns sykdom.

### Ulcerøs kolitt hos voksne og barn

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tykktarmen.

Amsparity brukes til å behandle moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos voksne og barn fra 6 til 17 år. Hvis du har ulcerøs kolitt kan det hende du først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Amsparity for å redusere tegn og symptomer på sykdommen.

### Ikke-infeksiøs uveitt hos voksne og barn

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet. Denne betennelsen kan føre til nedsatt syn og/eller tilstedeværelse av flytende legemer i øyet (svarte prikker eller ujevne linjer som beveger seg over synsfeltet). Amsparity virker ved å redusere denne betennelsen.

Amsparity brukes til å behandle

- voksne med ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker bakre del av øyet.
- barn over 2 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker fremre del av øyet (regnbuehinnebetennelse).

Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Amsparity for å redusere tegn og symptomer på sykdommen.

## **2. Hva du må vite før du bruker Amsparity**

## **Bruk ikke Amsparity**

- Dersom du er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du har en alvorlig infeksjon, inkludert aktiv tuberkulose, sepsis (blodforgiftning) eller opportunistiske infeksjoner (uvanlige infeksjoner forbundet med et svekket immunforsvar). Det er viktig at du informerer legen din dersom du har symptomer på infeksjon, f.eks. feber, sår, tretthet, problemer med tennene (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).
- Dersom du har moderat til alvorlig hjertesvikt. Det er viktig at du forteller legen hvis du har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).

## **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker Amsparity.

Det er viktig at du og legen registrerer navn og batchnummer til det administrerte legemidlet.

### Allergiske reaksjoner

- Dersom du får allergiske reaksjoner med symptomer som tetthet eller piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å injisere Amsparity, men kontakte legen umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.

### Infeksjoner

- Dersom du har en infeksjon, inkludert langtidsinfeksjon eller en infeksjon i én del av kroppen (f.eks. leggsår) må du snakke med legen din før du begynner å bruke Amsparity. Kontakt legen din hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Amsparity. Denne risikoen kan være større hvis du har problemer med din lungefunksjon. Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterier, eller andre opportunistiske infeksjoner (uvanlige smittefarlige organismer) og sepsis (blodforgiftning). I sjeldne tilfeller kan disse infeksjonene være livstruende. Det er viktig å fortelle legen om eventuelle symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen kan anbefale å stoppe Amsparity midlertidig.

### Tuberkulose (TB)

- Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med adalimumab, kommer legen din til å undersøke om du har tegn eller symptomer på tuberkulose før Amsparity-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk evaluering som vil inkludere din sykdomshistorie og passende screeningtester (f.eks. røntgenbilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene bør registreres i pasientkortet ditt.
- Det er svært viktig at du forteller legen om du noensinne har hatt tuberkulose, eller om du har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose.
- Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om du har mottatt forebyggende behandling mot tuberkulose.

- Dersom symptomer på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, vekttap, energitap, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen må du fortelle legen din om det straks.

#### Reise / tilbakevendende infeksjon

- Gi beskjed til legen din dersom du har bodd eller reist i områder hvor soppinfeksjoner som histoplasmose, koksidioidomykose eller blastomykose er endemiske (forekommer).
- Gi beskjed til legen din om du har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.
- Du bør være særlig oppmerksom på tegn på infeksjoner under behandling med Amsparity. Det er viktig at du forteller legen din dersom du får symptomer på infeksjoner, for eksempel feber, sår, trøtthet eller tannproblemer.

#### Hepatitt B-virus

- Gi beskjed til legen din dersom du er bærer av hepatitt B-virus (HBV), dersom du har aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror du kan være utsatt for å få HBV. Legen din bør teste deg for HBV. Adalimumab kan reaktivere HBV-infeksjon hos personer som er bærere av dette viruset. I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis du tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV være livstruende.

#### Eldre over 65 år

- Hvis du er over 65 år kan du være mer mottagelig for infeksjoner mens du blir behandlet med Amsparity. Du og legen din bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens du blir behandlet med Amsparity. Det er viktig at du forteller legen din dersom du får symptomer på infeksjoner, for eksempel feber, sår, trøtthet eller tannproblemer.

#### Operasjon eller inngrep i tennene

- Dersom du skal opereres eller ha inngrep i tennene, skal du si fra til legen/tannlegen at du bruker Amsparity. Legen kan anbefale å stoppe Amsparity midlertidig.

#### Demyeliniserende sykdom

- Dersom du har eller utvikler en demyeliniserende sykdom (en sykdom som påvirker det isolerende laget rundt nervene, som multipel sklerose), vil legen avgjøre om du kan bruke Amsparity. Gi beskjed til legen umiddelbart dersom du opplever symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller ben eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.

#### Vaksinasjoner

- Enkelte vaksiner inneholder levende, men svekkede former for sykdomsfremkallende bakterier eller virus som kan forårsake infeksjoner, og bør ikke tas under behandling med Amsparity. Spør legen din før du får vaksiner. Det anbefales at barn, hvis mulig, vaksineres som planlagt i henhold til alderen før Amsparity-behandling startes. Dersom du fikk Amsparity under graviditet, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en infeksjon inntil omtrent fem måneder etter siste dose som du mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller ditt spedbarns leger og annet helsepersonell at du brukte Amsparity under graviditeten, slik at de kan vurdere når barnet ditt burde vaksineres.

### Hjertesvikt

- Det er viktig at du orienterer legen om du har eller har hatt alvorlige hjertelidelser. Dersom du har lett hjertesvikt og du behandles med Amsparity, skal din hjertestatus overvåkes nøye av legen. Hvis du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (for eksempel tungpustethet, hovne føtter) skal du kontakte legen umiddelbart.

### Feber, blåmerker, blødning eller blekhet

- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok av de blodlegemene som forhindrer infeksjoner eller stopper blødninger. Kontakt lege snarest hvis du får feber som ikke forsvinner, får blåmerker eller blør svært lett eller ser svært blek ut. Legen din kan bestemme at behandlingen må avbrytes.

### Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og voksne som får adalimumab eller andre TNF $\alpha$ -blokkere. Personer med mer alvorlig revmatoid artritt som har hatt sykdommen i lang tid, kan ha høyere risiko enn gjennomsnittet for å få lymfom og leukemi (kreft som angriper blodceller og benmarg). Dersom du tar Amsparity, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man sett en sjelden og alvorlig type lymfom hos pasienter som bruker adalimumab. Noen av disse pasientene ble også behandlet med legemidlene azatioprin eller merkaptopurin. Fortell legen din dersom du tar azatioprin eller merkaptopurin sammen med Amsparity.
- I tillegg har tilfeller av ikke-melanom hudkreft blitt sett hos pasienter som får adalimumab. Hvis det oppstår nye områder med skadet hud under eller etter behandlingen, eller hvis eksisterende merker eller områder med skade endrer utseende, må du fortelle det til legen.
- Andre krefttyper enn lymfomer er sett hos pasienter som hadde en bestemt type lungesykdom kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og som fikk behandling med andre TNF $\alpha$ -blokkere. Dersom du har KOLS, eller er storrøyker, skal du snakke med legen din om behandling med en TNF $\alpha$ -blokker passer for deg.

### Autoimmune sykdommer

- I sjeldne tilfeller kan behandling med Amsparity føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

### **Andre legemidler og Amsparity**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Amsparity kan tas sammen med metotreksat eller visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (f.eks. sulfasalasin, hydroksyklorokin, leflunomid samt gullpreparater til injeksjon), kortikosteroider eller smertestillende legemidler, deriblant ikke-steroider antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Du må ikke ta Amsparity sammen med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept på grunn av økt risiko for alvorlig infeksjon. Kombinasjonen av adalimumab og andre TNF-antagonister og anakinra eller abatacept anbefales ikke basert på mulig økt risiko for infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner og andre potensielle farmakologiske interaksjoner. Hvis du har spørsmål, kontakt legen din.

## **Graviditet og amming**

Du bør vurdere å bruke sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette bruken i minst 5 måneder etter siste behandling med Amsparity.

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Amsparity bør kun brukes under graviditet dersom det er nødvendig.

I henhold til en studie på gravide var det ingen større risiko for fosterskader når moren hadde fått adalimumab under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått adalimumab.

Amsparity kan brukes under amming.

Dersom du bruker Amsparity under graviditet, kan spedbarnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon. Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet ditt og annet helsepersonell om din bruk av Amsparity under graviditeten før spedbarnet vaksineres. For mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler».

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Amsparity kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet (vertigo) og synsforstyrrelser kan oppstå etter å ha tatt Amsparity.

## **Amsparity inneholder polysorbat 80**

Dette legemidlet inneholder 0,16 mg polysorbat 80 i hver 0,8 ml endose ferdigfylt penn, som tilsvarer 0,2 mg/ml polysorbat 80. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med lege hvis du har noen kjente allergier.

## **Amsparity inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 0,8 ml dose, og er så godt som «natriumfritt».

## **3. Hvordan du bruker Amsparity**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik lege eller apotek har fortalt deg. Kontakt legen din eller apotek hvis du er usikker. Legen din kan forskrive en annen styrke av Amsparity dersom du trenger en annen dose.

Amsparity injiseres under huden (subkutan bruk).

Voksne med revmatoid artritt, psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom eller aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Den vanlige dosen for voksne med revmatoid artritt, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt og psoriasisartritt er 40 mg adalimumab annenhver uke som en enkeltdose.

Ved revmatoid artritt fortsetter behandlingen med metotreksat mens du bruker Amsparity. Hvis legen din bestemmer at metotreksat ikke er egnet, kan Amsparity gis alene.

Hvis du har revmatoid artritt og ikke får behandling med metotreksat mens du behandles med Amsparity, kan legen din bestemme å gi deg 40 mg adalimumab hver uke eller 80 mg annenhver uke.

#### Barn, ungdom og voksne med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

*Barn og ungdom over 2 år som veier 10 kg til under 30 kg*

Anbefalt dose med Amsparity er 20 mg annenhver uke.

*Barn, ungdom og voksne over 2 år som veier 30 kg eller mer*

Anbefalt dose med Amsparity er 40 mg annenhver uke.

#### Barn, ungdom og voksne med entesittrelatert artritt

*Barn og ungdom over 6 år som veier 15 kg til under 30 kg*

Anbefalt dose med Amsparity er 20 mg annenhver uke.

*Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 30 kg eller mer*

Anbefalt dose med Amsparity er 40 mg annenhver uke.

#### Voksne med psoriasis

Den vanlige dosen for voksne pasienter med psoriasis er en startdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av Amsparity så lenge som legen har gitt beskjed om. Legen kan øke doseringsfrekvensen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke hvis denne dosen ikke virker godt nok.

#### Barn og ungdom med plakkpsoriasis

*Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg*

Den anbefalte dosen av Amsparity er en dose på 20 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.

*Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer*

Den anbefalte dosen av Amsparity er en dose på 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 40 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.

#### Voksne med hidrosadenitt

Den vanlige doseringen for hidrosadenitt er en dose på 160 mg ved oppstart (som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av en dose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag) to uker senere. Etter ytterligere to uker, fortsettes det med en dosering på 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke, som forskrevet av legen din. Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.

#### Ungdom med hidrosadenitt fra 12 til 17 år, som veier 30 kg eller mer

Den anbefalte dosen av Amsparity er en dose på 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra en uke senere. Legen kan øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke hvis denne dosen ikke virker godt nok.

Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.

### Voksne med Crohns sykdom

Den vanlige doseringen for Crohns sykdom er 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag) to uker senere, og deretter 40 mg annenhver uke. Legen kan øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke hvis denne dosen ikke virker godt nok.

### Barn og ungdom med Crohns sykdom

#### *Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg*

Den vanlige doseringen er 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en oppstartsdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.

Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke. Legen kan øke doseringsfrekvensen til 20 mg hver uke hvis denne dosen ikke virker godt nok.

#### *Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier 40 kg eller mer*

Den vanlige doseringen er 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag) to uker senere.

Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke. Legen kan øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke hvis denne dosen ikke virker godt nok.

### Voksne med ulcerøs kolitt

Den vanlige Amsparity-dosen for voksne pasienter med ulcerøs kolitt er 160 mg ved oppstart (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller som to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) ved uke 2, og deretter 40 mg annenhver uke. Legen kan øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke hvis denne dosen ikke virker godt nok.

### Barn og ungdom med ulcerøs kolitt

#### *Barn og ungdom fra 6 år som veier under 40 kg*

Den vanlige dosen av Amsparity er 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg (som én 40 mg injeksjon) to uker senere. Deretter er den vanlige dosen 40 mg annenhver uke.

Pasienter som fyller 18 år mens de får 40 mg annenhver uke, bør fortsette med den foreskrevne dosen.

#### *Barn og ungdom fra 6 år som veier 40 kg eller mer*

Den vanlige dosen av Amsparity er 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er den vanlige dosen 80 mg annenhver uke.

Pasienter som fyller 18 år mens de får 80 mg annenhver uke, bør fortsette med den foreskrevne dosen.

#### Voksne med ikke-infeksiøs uveitt

Den vanlige dosen for voksne pasienter med ikke-infeksiøs uveitt er en startdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter én uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av Amsparity så lenge som legen har gitt beskjed om det.

Behandling med kortikosteroider eller andre legemidler som påvirker immunsystemet kan fortsette under behandling med Amsparity ved ikke-infeksiøs uveitt. Amsparity kan også gis alene.

#### Barn og ungdom med kronisk ikke-infeksiøs uveitt over 2 år

##### *Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg*

Den vanlige dosen av Amsparity er 20 mg annenhver uke sammen med metotreksat.

Legen din kan også forskrive en startdose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.

##### *Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer*

Den vanlige dosen av Amsparity er 40 mg annenhver uke sammen med metotreksat.

Legen din kan også forskrive en startdose på 80 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.

#### **Metode og administrasjonsmåte**

Amsparity administreres (gis) ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

**Detaljerte instruksjoner om hvordan du injiserer Amsparity er gitt i bruksanvisningen på slutten av pakningsvedlegget.**

#### **Dersom du tar for mye av Amsparity**

Dersom du ved et uhell injiserer Amsparity oftere enn du burde, snakk med lege eller apotek og fortell dem at du har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen til legemidlet, selv om den er tom.

#### **Dersom du har glemt å ta Amsparity**

Dersom du har glemt å ta Amsparity, skal du sette neste dose så snart du husker det. Deretter kan du sette neste dose den dagen det opprinnelig var planlagt, som om du ikke hadde glemt en dose.

#### **Dersom du avbryter behandling med Amsparity**

Beslutningen om å avbryte behandling med Amsparity bør diskuteres med legen din. Symptomene kan komme tilbake etter at behandlingen avbrytes.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er milde til moderate. Noen kan imidlertid være alvorlige og kreve behandling. Bivirkninger kan oppstå i minst 4 måneder etter siste injeksjon med Amsparity.

**Oppsøk lege umiddelbart** dersom du merker noe av det følgende:

- alvorlig utslett, elveblest eller andre tegn på allergisk reaksjon
- hovent ansikt, hender, føtter
- puste-, svelgebesvær
- kortpustethet i forbindelse med anstrengelse eller når man ligger ned, eller hevelse i føttene

**Gi beskjed til legen din så raskt som mulig** dersom du merker noe av dette:

- tegn og symptomer på infeksjoner, som feber, uvelhet, sår, tannproblemer, svie ved vannlating, følelse av svakhet eller tretthet eller hoste
- symptomer på nerveproblemer som prikking, nummenhet, dobbeltsyn, svakhet i armer eller bein
- tegn på hudkreft, som en kul eller et åpent sår som ikke gror,
- tegn og symptomer på blodsykdommer som for eksempel vedvarende feber, blåmerker, blødninger, blekhet

Tegnene og symptomene beskrevet ovenfor kan representere bivirkningene oppført nedenfor som er observert med adalimumab:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødme eller kløe)
- luftveisinfeksjon (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, lungebetennelse)
- hodepine
- magesmerter,
- kvalme og oppkast
- utslett
- smerter i muskler eller ledd

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa)
- mageinfeksjon (inkludert gastroenteritt)
- hudinfeksjon (inkludert cellulitt (betennelse med hevelse og ømhet i bindevev) og helvetesild)
- øreinfeksjoner
- munninfeksjon (inkludert tanninfeksjoner og forkjølelsessår)
- infeksjoner i forplantningskanal
- urinveisinfeksjon
- soppinfeksjoner
- leddinfeksjoner
- godartede tumorer
- hudkreft
- allergiske reaksjoner (inkludert sesongallergi)
- dehydrering
- humørsvingninger (inkludert depresjon)
- angst
- søvnvansker
- sanseforstyrrelser som kribling, prikking eller nummenhet
- migrene
- symptomer på kompresjon av nerverot (inkludert smerter i korsryggen og i beina)
- synsforstyrrelser
- øyeinfeksjon
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye
- følelse av svimmelhet eller av å spinne (vertigo)

- følelse av at hjertet slår raskt
- høyt blodtrykk
- rødme
- blodansamling utenfor blodårer (hematom)
- hoste
- astma
- kortpusthet
- mageblødning
- dyspepsi (forstyrrelser i øvre mage-tarm-kanal, dårlig fordøyelse, oppblåsthet, halsbrann)
- sure oppstøt
- sjøgrens syndrom (inkludert tørre øyne og munn)
- kløe
- kløende utslett
- blåmerke
- hudbetennelse (som eksem)
- brekking av fingernegl og tånegl
- økt svette
- hårtap
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis
- muskelkramper
- blod i urin
- nyreproblemer
- brystmerter
- ødem (en opphoping av væske i kroppen som gir hevelser i det berørte vevet)
- feber
- reduksjon i blodplater som øker risiko for blødning eller blåmerke
- svekket heling

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- opportunistiske (uvanlige) infeksjoner (inkludert tuberkulose og andre infeksjoner som oppstår ved svekket immunforsvar)
- nevrologiske sykdommer (inkludert hjernehinnebetennelse)
- øyebetennelser
- bakterieinfeksjoner
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen)
- kreft, inkludert kreft som påvirker lymfesystemet (lymfom) og melanom (en type hudkreft)
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som en tilstand kalt sarkoidose)
- vaskulitt (betennelse i blodårene)
- skjelving
- nevropati (nerveskade)
- slag
- dobbeltsyn
- hørseltap, øresus
- følelse av at hjertet slår uregelmessig
- hjerteproblemer som forårsaker andpustenhet eller hevelse i ankler
- hjerteinfarkt
- en utposning på veggen av en stor pulsåre, betennelse og blodpropp i en blodåre, blokkade av et blodkar
- lungesykdom som forårsaker andpustenhet (inkludert betennelse)
- lungeemboli (blodpropp i en blodåre i lungene)
- pleuravæske (unormal samling av væske i lungesekken)
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg

- svelgeproblemer
- opphovnet ansikt
- betennelse i galleblæren, gallestein
- fettlever (opphopning av fett i leverceller)
- nattesvette
- arrdannelse
- unormal muskeltap
- systemisk lupus erythematosus (en immun sykdom inkludert betennelser i hud, hjerte, lunge, ledd og andre organer)
- søvnforstyrrelser
- impotens
- betennelser

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- leukemi (kreft som påvirker blod og benmarg)
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk
- multippel sklerose
- nerveforstyrrelser (som betennelse på øyenerven og Guillain-Barré syndrom, en tilstand som kan forårsake muskelsvakhet, unormale sanseinntrykk, prikking i armene og overkroppen)
- hjertet slutter å pumpe
- lungefibrose (arrdannelse i lungene)
- hull i tarmveggen (tarmperforasjon)
- hepatitt (leverbetennelse)
- reaktivering av hepatitt B-infeksjon
- autoimmun hepatitt (leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunforsvar)
- betennelse i blodkarene i huden
- Stevens-Johnson syndrom (livstruende reaksjon med influensalignende symptomer og utslett med blemmer)
- ansiktsødem (opphovnet ansikt) i forbindelse med allergiske reaksjoner
- erythema multiforme (hudutslett med inflammasjon)
- lupuslignende syndrom
- angioødem (lokalisert opphovning av huden)
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett)

**Ikke kjent** (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelig data)

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig)
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft)
- Kaposi sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden.
- leversvikt
- forverring av en tilstand kalt dermatomyositt (forekommer som hudutslett ledsaget med muskelsvakhet)
- vektøkning (for de fleste pasientene var vektøkningen liten)

Noen bivirkninger som er observert med adalimumab har ikke symptomer og kan bare vises gjennom blodprøver. Disse er:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for røde blodlegemer
- forhøyede lipider i blod
- forhøyede leverenzymer

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- høye blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for blodplater
- forhøyet urinsyre i blod
- unormale blodverdier for natrium
- lave blodverdier for kalsium
- lave blodverdier for fosfat
- høyt blodsukker
- høye blodverdier for laktatdehydrogenase
- tilstedeværelse av autoantistoffer i blod
- lavt kaliumnivå i blodet

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve)

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og antall plater

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Amsparity**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten/esken etter EXP.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

#### Alternativ oppbevaring:

Ved behov (f.eks. når du er på reise) kan en enkelt Amsparity ferdigfylt penn oppbevares ved romtemperatur (ved høyst 30 °C) for en periode på maksimum 30 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur må pennen **brukes innen 30 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet.

Du bør notere datoen når pennen først tas ut fra kjøleskapet, og datoen for når den burde bli kastet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør legen din eller på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Amsparity**

- Virkestoffet er adalimumab.
- Andre innholdsstoffene er L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, sukrose, edetatdinatriumdihydrat, L-metionin, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 «Amsparity inneholder polysorbat 80» og «Amsparity inneholder natrium»).

### **Hvordan Amsparity ferdigfylt penn ser ut og innholdet i pakningen**

Amsparity 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn er tilgjengelig som steril oppløsning av 40 mg adalimumab oppløst i 0,8 ml oppløsning.

Amsparity ferdigfylt penn inneholder en klar, fargeløs til svært lys brun adalimumaboppløsning.

Hver pakke inneholder 1, 2, 4 eller 6 ferdigfylte penner for pasientbruk sammen med henholdsvis 2 (1 reserve), 2, 4 eller 6 spritservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Amsparity kan være tilgjengelig som hetteglass, ferdigfylt sprøyte og/eller ferdigfylt penn.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

### **Tilvirker**

Pfizer Service Company BV  
Hermeslaan 11  
1932 Zaventem  
Belgia

Eller

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11  
**Česká republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**  
Pfizer ApS

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.

Tlf: +45 44 201 100

**Deutschland**

Pfizer PHARMA GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ,

Клон България

Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.

Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

Tel: +356 21344610

**Nederland**

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer România S.R.L

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

**BRUKSANVISNING**  
Amsparity (adalimumab)  
Endose ferdigfylt penn  
40 mg, til subkutan injeksjon

**Ta vare på dette pakningsvedlegget. Disse instruksjonene viser trinn for trinn hvordan du klargjør og setter en injeksjon.**

**Oppbevar Amsparity-pennen i kjøleskapet mellom 2 °C til 8 °C.**

**Oppbevar Amsparity-pennen i originalemballasjen frem til bruk for å beskytte mot direkte sollys.**

**Ved behov, for eksempel under reiser, kan du oppbevare ferdigfylte penner med Amsparity i romtemperatur ved høyst 30 °C i inntil 30 dager.**

**Oppbevar Amsparity, injeksjonsutstyr og alle andre legemidler utilgjengelig for barn.**

Amsparity til injeksjon kommer i en ferdigfylt penn til engangsbruk som inneholder en enkelt dose legemiddel.

**Ikke** prøv å sette injeksjonen med Amsparity på deg selv før du har lest og forstått bruksanvisningen. Hvis lege, sykepleier eller farmasøyt beslutter at du kan sette injeksjoner av Amsparity på deg selv hjemme, skal du få nødvendig opplæring i hvordan du skal klargjøre og injisere Amsparity.

Det er også viktig å snakke med lege, sykepleier eller farmasøyt for å være sikker på at du forstår doseinstruksjonene til Amsparity. Du kan på forhånd markere tidspunktene i kalenderen for når du skal sette Amsparity, slik at det blir enklere å huske det. Snakk med lege, sykepleier eller apotek hvis du har spørsmål om hvordan du skal injisere Amsparity.

Etter tilstrekkelig opplæring kan du sette injeksjonen av Amsparity selv, eller den kan settes av en omsorgsperson.

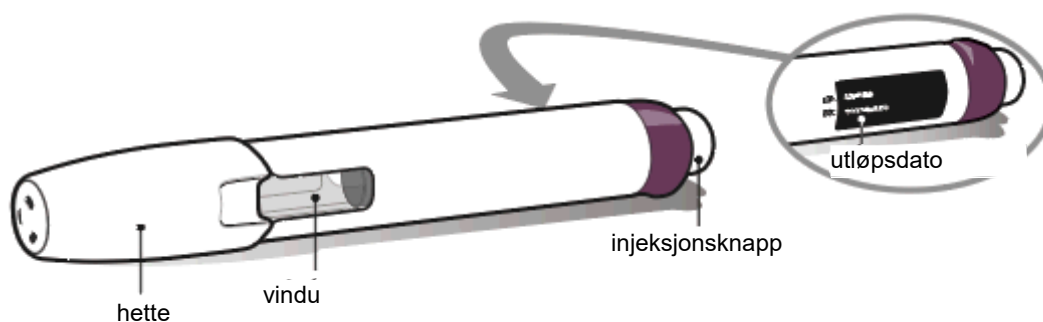
## **1. Nødvendig utstyr**

- Du trenger følgende utstyr til hver injeksjon av Amsparity. Legg utstyret på en ren, flat overflate.
    - 1 Amsparity-penn i esken
    - 1 spritserviett, i esken
    - 1 bomullsdott eller gasbind (ikke inkludert i Amsparity-esken)
    - Egnede beholdere for skarpe gjenstander (ikke inkludert i Amsparity-esken)
- Viktig:** Snakk med lege, sykepleier eller apotek dersom du har spørsmål om ferdigfylte penner som inneholder Amsparity eller legemidlet.

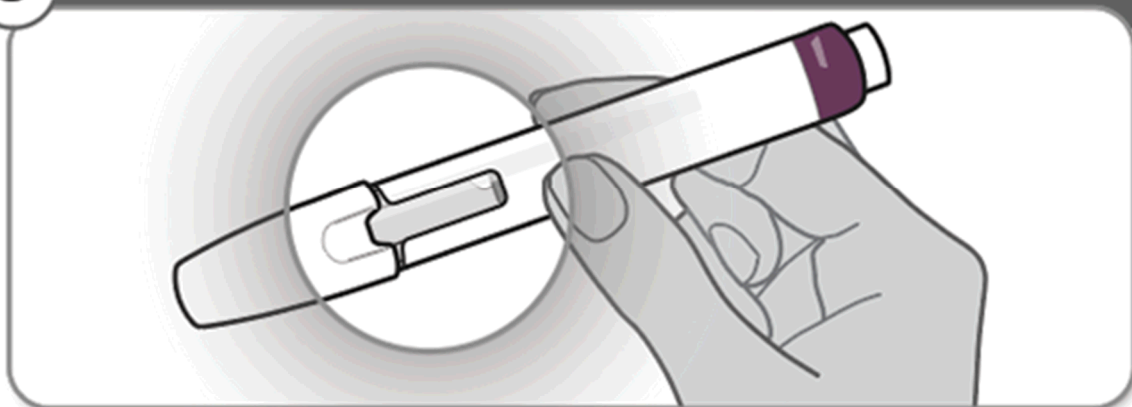
## **2. Klargjøre**

- Ta Amsparity-esken ut av kjøleskapet.
- Ta ut 1 Amsparity-penn og spritservietten. Beskytt pennen mot direkte sollys. Sett originalemballasjen med ubrukte penner tilbake i kjøleskapet.
- **Ikke** bruk pennen hvis:
  - pennen eller esken med pennen har falt, selv om den ser uskadet ut
  - den har vært fryst eller tint
  - den ser ut til å være skadet
  - forseglingene på en ny eske er brutt
  - den har vært utenfor kjøleskapet i mer enn 30 dager
  - utløpsdatoen har passert
- Hvis noen av punktene over gjelder, skal du kaste pennen på samme måte som en brukt penn. Du trenger da en ny penn for å sette injeksjonen.
- Du kan bruke pennen rett etter at den er tatt ut av kjøleskapet
- Det kan være at injeksjonen er mer behagelig hvis den har oppnådd romtemperatur. La pennen ligge i romtemperatur i 15 til 30 minutter før injeksjonen. Unngå direkte sollys.

- Vask hendene med såpe og vann, og tørk dem helt.
- **Ikke** ta av hetten før du er klar til å sette injeksjonen.



### 3 Sjekk legemidlet



- Se nøye på legemidlet i vinduet.
- Vipp forsiktig pennen frem og tilbake for å sjekke legemidlet.
- **Ikke** rist pennen. Risting kan skade legemidlet.
- Forsikre deg om at legemidlet i pennen er klar og fargeløs til svært lys brun og ikke inneholder flak eller partikler. Det er normalt å se én eller flere luftbobler i vinduet. **Ikke** forsøk å fjerne luftboblene.

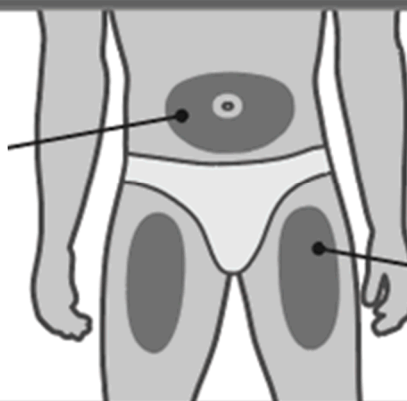
Snakk meg lege, sykepleier eller apotek dersom du har spørsmål om legemidlet.

4

#### Velg ut og gjør klar stedet injeksjonen skal settes

##### Magen

Minst 5 cm fra navlen



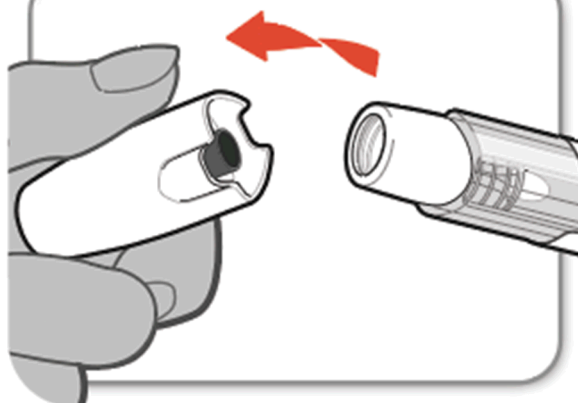
##### Lårene

Fra øvre del av låret

- Velg et annet sted hver gang du setter en injeksjon.
- **Ikke** sett injeksjonen i områder med bein eller i hud som har blåmerker, er rød, sår (øm) eller hard. Unngå å injisere i områder med arr eller strekkmerker.
  - Hvis du har psoriasis, skal du ikke injisere direkte i hudområder som har hevelse, er tykke, røde eller flasser eller i hudlesjoner.
- **Ikke** sett en injeksjon gjennom klær.
- Bruk den medfølgende spritservietten til å tørke av injeksjonsstedet.
- La injeksjonsstedet tørke.

5

#### Ta av hetten



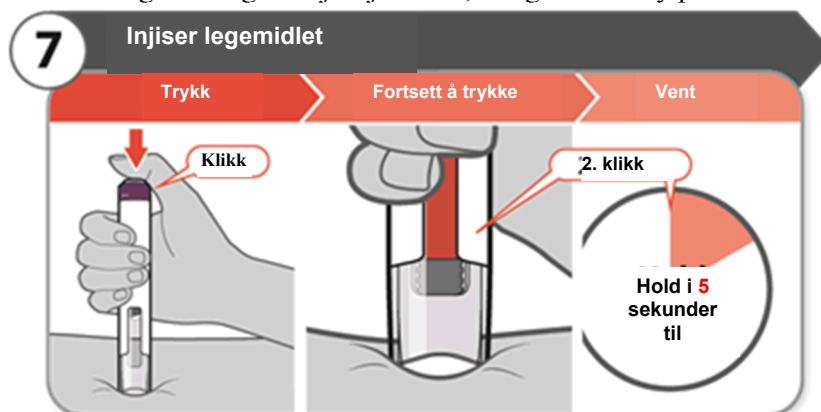
- Vri og trekk av hetten
- Kast hetten i en beholder for skarpe gjenstander. Den trengs ikke igjen.
- Det er normalt å se noen dråper legemiddel ved kanylespissen etter du ha tatt av hetten.
 

**Forsiktig:** Vær forsiktig når du håndterer pennen, slik at du unngår stikkskader.

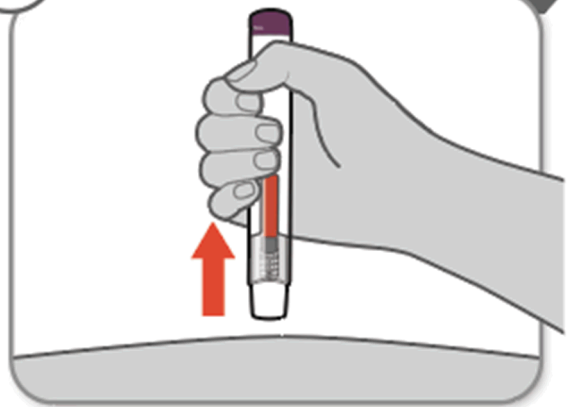
**Merk:** Kanylebeskyttelsen forblir inne i hetten når du har tatt den av.



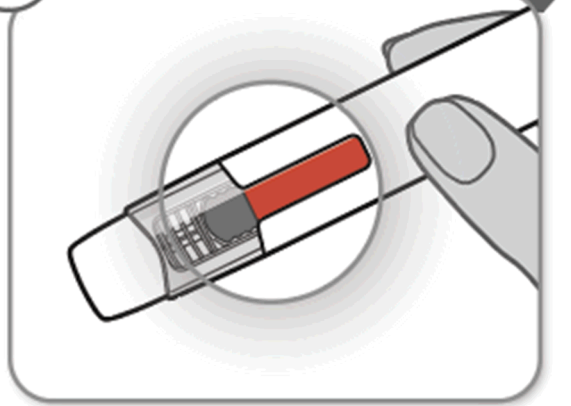
- **Trykk** pennen fast mot huden i vinkel på 90 grader, som vist.  
**Merk:** Kanylen går inn i huden mens du trykker pennen ned. Injeksjonsknappen låses opp når du trykker pennen godt nok ned.
- **Hold pennen trykt mot huden til trinn 8.**  
**Viktig:** Ikke sett kanylen i huden på nytt. Hvis kanylen allerede har vært satt inn i huden og du ombestemmer deg om valg av injeksjonssted, trenger du en ny penn.



- **Trykk** injeksjonsknappen helt ned til du hører et klikk. Du kan ta fingeren vekk fra injeksjonsknappen når injiseringen har begynt.
- **Fortsett å holde** pennen fast mot huden mens den oransje stolpen beveger seg over vinduet. Det tar vanligvis 3 til 10 sekunder å levere dosen.
- **Vent** i minst 5 sekunder til etter det 2. klikket, slik at legemidlet tas opp i kroppen.  
**Merk:** Hvis du ikke kan trykke inn injeksjonsknappen, er det fordi du ikke trykker pennen bestemt nok ned. Ta fingeren vekk fra injeksjonsknappen, og trykk pennen mer bestemt mot huden. Deretter prøver du å trykke på knappen igjen. Hvis dette ikke virker, kan det være at du kan strekke eller klype huden for å gjøre injeksjonsstedet fastere, noe som gjør det enklere å trykke på injeksjonsknappen.

**8****Ta ut pennen**

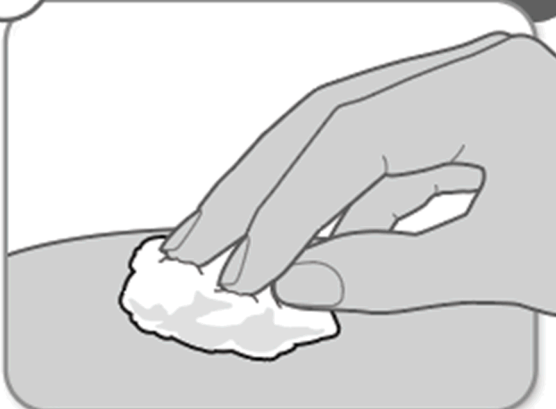
- **Ikke ta ut pennen før du har ventet i minst 5 sekunder etter det 2. klikket.**
- Trekk pennen ut av huden.
- **Merk:** Når du trekker pennen ut av huden, blir kanylen automatisk dekket.
- Hvis du ser mer enn en liten dråpe av legemiddel på huden etter injeksjon, venter du litt lenger neste gang før du fjerner pennen fra huden.

**9****Sjekk vinduet**

- Du bør se en oransje stolpe i vinduet.
- Hvis vinduet ikke har blitt oransje, eller hvis det ser ut som legemidlet fortsatt injiseres, betyr dette at du ikke har fått full dose. Snakk med lege, sykepleier eller apotek umiddelbart.
- **Ikke injiser en ny dose.**

**10****Kast brukt penn**

- Kast pennen umiddelbart som anvist av lege, sykepleier eller apotek og i samsvar med lokale lover for helse og sikkerhet.

**11****Etter injeksjonen**

- Se nøye på injeksjonsstedet. Hvis det er blod, kan du legge en ren bomullsdott eller et rent gasbind forsiktig på injeksjonsstedet i noen sekunder.
- **Ikke** gni injeksjonsstedet.  
**Merk:** Oppbevar ubrukte penner i kjøleskapet i originalemballasjen.

Se over for  
Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten