

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Cyltezo 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Hver 0,8 ml endose ferdigfylt sprøyte inneholder 40 mg adalimumab.

Cyltezo 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning 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.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Klar til svakt opaliserende oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt

Cyltezo i kombinasjon med metotreksat er indisert til:

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

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

Cyltezo reduserer progresjonshastigheten av den strukturelle leddskaden, målt ved røntgenundersøkelser, og forbedrer den fysiske funksjonen når det gis i kombinasjon med metotreksat.

Juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

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

sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Adalimumab 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

Adalimumab er indisert til behandling av aktiv entesittrelatert artritt hos pasienter i alderen 6 år og eldre, som har respondert utilstrekkelig på eller som er intolerante overfor konvensjonell terapi (se pkt. 5.1).

Aksial spondylartritt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

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

Aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Cyltezo 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 MRI, som har respondert utilstrekkelig eller er intolerante overfor ikke-steroide anti-inflammatoriske legemidler.

Psoriasisartritt

Cyltezo 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

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

Pediatrisk plakkpsoriasis

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

Hidrosadenitt (*hidradenitis suppurativa*, HS)

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

Crohns sykdom

Cyltezo 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

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

Ulcerøs kolitt

Cyltezo 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.

Uveitt

Cyltezo 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

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

Etter opplæring i injeksjonsteknikk kan pasientene selv injisere Cyltezo dersom legen mener det er forsvarlig, og med den nødvendige medisinske oppfølging.

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

Dosering

Revmatoid artritt

Anbefalt dose av Cyltezo 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 Cyltezo.

Glukokortikoider, salisylater, ikke-steroid antiinflammatoriske midler eller smertestillende midler kan fortsatt gis under behandling med Cyltezo. 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 Cyltezo 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.

Doseopphold

Et doseopphold kan være nødvendig, for eksempel før operasjon eller hvis alvorlige infeksjoner oppstår.

Tilgjengelige data viser at reintroduksjon 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 Cyltezo 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 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.

Psoriasis

Anbefalt startdose av Cyltezo 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 Cyltezo 40 mg annenhver uke ha nytte av en økning i dosering til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. Fordeler og risiko ved fortsatt behandling med 40 mg hver uke 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.

Hidrosadenitt

Anbefalt dosering av Cyltezo hos voksne pasienter med hidrosadenitt (HS) er en startdose på 160 mg ved dag 1 (dosen kan gis som fire 40 mg injeksjoner i løpet av en dag eller som to 40 mg injeksjoner per dag i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg to uker senere ved dag 15 (dosen gis som to 40 mg injeksjoner i løpet av en dag). To uker senere (dag 29) fortsettes behandlingen med 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 Cyltezo om nødvendig. Det anbefales at pasienten bruker en topikal antiseptisk vask på sine HS sår daglig under behandling med Cyltezo.

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 40 mg Cyltezo hver uke 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).

Crohns sykdom

Anbefalt induksjonsregime med Cyltezo hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom er en startdose på 80 mg ved uke 0, etterfulgt av 40 mg ved uke 2. Dersom det er behov for rask behandlingsrespons kan et regime med 160 mg i uke 0 (gitt som fire 40 mg injeksjoner i løpet av en dag eller to 40 mg injeksjoner per dag to påfølgende dager), og 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 Cyltezo og sykdomssymptomer kommer tilbake, kan Cyltezo re-administreres. Det er lite erfaring med re-administrering av Cyltezo 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 Cyltezo 40 mg annenhver uke, kan ha nytte av en økning i dosering til 40 mg Cyltezo 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. Forsatt behandling bør overveies nøye hos pasienter som ikke responderer i løpet av denne tiden.

Ulcerøs kolitt

Anbefalt induksjonsregime med Cyltezo hos voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt er 160 mg ved uke 0 (gitt som fire 40 mg injeksjoner i løpet av en dag eller som to 40 mg injeksjoner per dag i 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 Cyltezo 40 mg annenhver uke, kan ha nytte av en økning i dosering til 40 mg Cyltezo hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Tilgjengelig data tyder på at klinisk respons vanligvis oppnås innen 2-8 ukers behandling. Behandling med Cyltezo bør ikke fortsette hos pasienter som ikke responderer i løpet av denne tiden.

Uveitt

Anbefalt startdose av Cyltezo 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 adalimumab alene. Behandling med Cyltezo kan startes i kombinasjon med kortikosteroider og/eller med andre ikke-biologiske immunmodulerende midler. To uker etter oppstart av behandling med Cyltezo kan samtidig behandling med kortikosteroider trappes ned i henhold til klinisk praksis.

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

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

Cyltezo er bare tilgjengelig som 40 mg ferdigfylt sprøyte/ferdigfylt penn. Derfor er det ikke mulig å administrere Cyltezo til pasienter som trenger mindre enn en dose på 40 mg. Hvis en annen dose er nødvendig, skal det brukes andre adalimumab-legemidler som gir slike doser.

Juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt fra 2 års alder

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

Tabell 1: Cyltezodosering for pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Kroppsvekt	Doseregime
10 kg til < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg annenhver uke

- Ikke relevant. Cyltezo er kun tilgjengelig som 40 mg ferdigfylt sprøyte / ferdigfylt penn.

Tilgjengelige data viser 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.

Entesittrelatert artritt:

Anbefalt dose av Cyltezo til pasienter med entesittrelatert artritt i alderen 6 år og eldre er basert på kroppsvekt (tabell 2). Cyltezo administreres som subkutan injeksjon annenhver uke.

Tabell 2: Cyltezodosering for pasienter med entesittrelatert artritt

Kroppsvekt	Doseregime
15 kg til < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg annenhver uke

- Ikke relevant. Cyltezo er kun tilgjengelig som 40 mg ferdigfylt sprøyte / ferdigfylt penn.

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

Pediatrik plakkpsoriasis

Anbefalt dose av Cyltezo til pasienter med plakkpsoriasis i alderen fra 4 til 17 år er basert på kroppsvekt (tabell 3). Cyltezo administreres som subkutan injeksjon.

Tabell 3: Cyltezodose for pediatriske pasienter med plakkpsoriasis

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

- Ikke relevant. Cyltezo er kun tilgjengelig som 40 mg ferdigfylt sprøyte / ferdigfylt penn.

Fortsettelse av behandlingen hos pasienter som ikke responderer innen 16 uker, bør vurderes nøye.

Hvis re-behandling med adalimumab er indisert, bør doseringsanbefalinger ovenfor 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.

Hidrosadenitt hos ungdom (fra alderen 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 dose av Cyltezo er 80 mg ved uke 0, etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra uke 1 via subkutan injeksjon.

Hos ungdom med utilstrekkelig respons på Cyltezo 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 Cyltezo om nødvendig. Det anbefales at pasienten bruker en topikal antiseptisk vask på sine HS sår daglig under behandling med Cyltezo.

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 Cyltezo startes igjen etter behov.

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

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

Pediatrisk Crohns sykdom

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

Tabell 4. Cyltezodosering for pediatriske pasienter med Crohns sykdom

Kroppsvekt	Startdose	Vedlikeholdsdose fra uke 4
< 40 kg	-	-
≥ 40 kg	80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2 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: 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2	40 mg annenhver uke

- Ikke relevant. Cyltezo er kun tilgjengelig som 40 mg ferdigfylt sprøyte / ferdigfylt penn.

Pasienter som opplever utilstrekkelig respons kan dra nytte av å øke doseringen:

- < 40 kg: Ikke relevant. Cyltezo er kun tilgjengelig som 40 mg ferdigfylt sprøyte / ferdigfylt penn.
- ≥ 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.

Pediatrisk uveitt

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

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

Tabell 5. Cyltezodosering for pediatriske pasienter med uveitt

Kroppsvekt	Doseregime
< 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg annenhver uke i kombinasjon med metotreksat

- Ikke relevant. Cyltezo er kun tilgjengelig som 40 mg ferdigfylt sprøyte / ferdigfylt penn.

Når behandling med adalimumab 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 adalimumab 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 varig langtidsbehandling vurderes årlig (se pkt. 5.1).

Pediatrisk ulcerøs kolitt

Sikkerhet og effekt av adalimumab hos barn i alderen 4-17 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 4 år ved denne indikasjonen.

Psoriasisartritt og aksial spondylartritt inkludert ankyloserende spondylitt

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos den pediatriske populasjonen ved indikasjonene ankyloserende spondylitt og psoriasisartritt.

Administrasjonsmåte

Cyltezo administreres ved subkutan injeksjon. Fullstendig instruksjoner for riktig bruk finnes i pakningsvedlegget.

En formulering til bruk hos barn er ikke tilgjengelig for pasienter som har behov for å ta mindre enn en hel dose på 40 mg.

En 40 mg ferdigfylt sprøyte/ferdigfylt penn er tilgjengelig for pasienter til administrering av en hel dose på 40 mg.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Aktiv tuberkulose eller annen kraftig 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 bedre sporbarheten av biologiske legemidler, skal navnet og batchnummeret for det administrerte legemidlet registreres tydelig.

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 Cyltezo. Da eliminasjon av adalimumab kan ta opptil fire måneder, bør overvåking fortsette ut denne perioden.

Behandling med Cyltezo 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 Cyltezo avveies før start av behandlingen (se *Andre opportunistiske infeksjoner*).

Pasienter som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandling med Cyltezo, bør overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisering. Dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis, bør behandling med Cyltezo seponeres og passende behandling med antimikrobielle eller antimykotiske legemidler bør startes inntil infeksjonen er under kontroll. Legen bør utvise varsomhet i forbindelse med bruk av Cyltezo til 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 Cyltezo 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

Cyltezo skal ikke startes opp dersom det diagnostiseres aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3).

I alle situasjoner som er beskrevet under, bør behandlingens nytte/risiko-forhold 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 Cyltezo begynner, og i samsvar med lokale retningslinjer.

Bruk av anti-tuberkulose profylaksebehandling bør også vurderes før start av behandling med Cyltezo hos pasienter med flere eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose til tross for en negativ tuberkulosestest, 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 Cyltezo.

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 Cyltezo 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 Cyltezo-behandling. For pasienter som tester positivt for hepatitt B-infeksjon, anbefales det å konsultere en lege med ekspertise på behandling av hepatitt B.

HBV-bærere som krever behandling med Cyltezo 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. Cyltezo 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 Cyltezo vurderes til pasienter med tidligere eksisterende eller nylig oppståtte demyeliniserende sykdommer i det sentrale- eller perifere nervesystemet. Seponering av Cyltezo 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 Cyltezo 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 på alvorlige allergiske reaksjoner, inklusive anafylaksi, har blitt mottatt etter administrasjon av adalimumab. Hvis det oppstår anafylaktiske reaksjoner eller annen alvorlig allergisk reaksjon, må administrasjonen av Cyltezo seponeres umiddelbart og nødvendig behandling initieres.

Følsomhet overfor tørr naturgummi / lateks

Innsiden av sprøytenes hette (nåleheten) inneholder naturgummi (lateks). Dette kan gi alvorlige allergiske reaksjoner hos pasienter som er følsomme for lateks.

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 talte effektor T-, B-, NK-celler, monocytter/makrofager og nøytrofile granulocytter.

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 Cyltezo bør vurderes nøye. Man kan ikke utelukke en risiko for å utvikle

hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter som behandles med Cyltezo (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 Cyltezo vurderes hos disse pasientene (se pkt. 4.8).

Alle pasienter, særlig de med en tidligere omfattende immunsuppressiv terapi eller psoriasis pasienter med en tidligere PUVA-behandling bør undersøkes for tilstedeværelse av ikke-melanom hudkreft før og under behandling med Cyltezo. 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, infliximab, 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 infliximab sammenlignet med kontrollgruppen. Alle pasientene var tidligere storrykere. Derfor skal forsiktighet utvises når en TNF-antagonist brukes hos KOLS-pasienter, likedan hos pasienter som pga. storryking har økt risiko for malignitet.

Ut ifra 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 behandling 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 Cyltezo. Seponering av behandling med Cyltezo 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. Det finnes ingen tilgjengelige data om sekundær overføring av infeksjon med levende vaksiner hos pasienter som får adalimumab.

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

Pasienter som behandles med Cyltezo kan få kombinerte 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 Cyltezo hos pasienter med lett hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Cyltezo er kontraindisert ved moderat eller alvorlig hjertesvikt (se pkt. 4.3). Behandling med Cyltezo skal seponeres hos pasienter som utvikler nye eller forverrede symptomer på kongestiv hjertesvikt.

Autoimmun aktivitet

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

Samtidig bruk av biologisk 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 tilleggseffekt 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 bivirkninger. 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 Cyltezo 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. Tilgjengelig 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

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 0,8 ml dose, dvs. 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 Cyltezo og anakinra er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 "Samtidig bruk av biologisk DMARDS eller TNF-antagonister").

Kombinasjonen av Cyltezo og abatacept er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 "Samtidig bruk av biologisk 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 Cyltezo-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 α 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 Cyltezo intrauterint anbefales ikke før 5 måneder etter morens siste injeksjon med Cyltezo 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. Cyltezo 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

Cyltezo kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vertigo og svekket syn kan oppstå etter administrering av Cyltezo (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 var bivirkninger hos barn av samme frekvens og type som hos voksne pasienter.

Liste over bivirkninger i tabellform

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 avsnittene 4.3, 4.4. og 4.8 vil denne bli merket med stjerne (*) i organklasser-kolonnen.

Tabell 6: Bivirkninger

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer*	Svært vanlige	Luftveisinfeksjon (inkludert nedre og øvre luftveisinfeksjon, lungebetennelse, sinusitt, faryngitt, nasofaryngitt og herpesvirus pneumoni)
	Vanlige	Systemiske infeksjoner (inkludert blodforgiftning, candidiasis og influensa), intestinale infeksjoner (inkludert viral gastroenteritt), hud- og bløtvevsinfeksjoner (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 ¹⁾
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 ¹⁾
	Ikke kjent	Hepatosplenisk T-cellelymfom ¹⁾ , merkelcellekarsinom (neuroendokrin karsinom av huden ¹⁾
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Leukopeni (inkludert nøytropeni og agranulocytose), anemi
	Vanlige	Leukocytose, trombocytopeni
	Mindre vanlige	Idiopatisk trombocytopenisk purpura

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
	Sjeldne	Pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet*	Vanlige	Hypersensitivitet, allergier (inkludert sesongbetinget allergi)
	Mindre vanlige	Sarkoidose ¹⁾ , vaskulitt
	Sjeldne	Anafylaksi ¹⁾
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 ¹⁾ , tremor, neuropati
	Sjeldne	Multippel sklerose Demyeliniseringsforstyrrelser (f. eks. optisk nevritt, Guillain-Barré syndrom) ¹⁾
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 ¹⁾ , arytmi, kongestiv hjertesvikt

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
	Sjeldne	Hjertestans
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon, flushing, hematomer
	Mindre vanlige	Aortaaneurisme, vaskulær arteriell okklusjon, tromboflebitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*	Vanlige	Astma, dyspné, hoste
	Mindre vanlige	Lungeemboli ¹⁾ , interstitiell lungesykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom, pneumonitt, pleuravæske ¹⁾
	Sjeldne	Lungefibrose ¹⁾
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 ¹⁾
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 ¹⁾ , autoimmun hepatitt ¹⁾
	Ikke kjent	Leversvikt ¹⁾
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett (inkludert eksfoliativt utslett)

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
	Vanlige	Forverring eller nytt tilfelle av psoriasis (inkludert palmoplantar pustular psoriasis) ¹⁾ , urtikaria, blåmerker (inkludert purpura), dermatitt (inkludert eksem), onychoclasia, hyperhidrose, alopeci ¹⁾ , pruritus
	Mindre vanlige	Nattesvette, arrdannelse
	Sjeldne	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnson syndrom ¹⁾ , angioødem ¹⁾ , kutan vaskulitt ¹⁾ , lichenoid hudreaksjon ¹⁾
	Ikke kjent	Forverring av dermatomyositt symptomer ¹⁾
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Smerter i skjelett og muskulatur
	Vanlige	Muskelspasmer (inkludert forhøyet kreatinfosfokinase i blod)
	Mindre vanlige	Rabdomyolyse, systemisk lupus erythematosus
	Sjeldne	Lupus-lignende syndrom ¹⁾
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Nedsatt nyrefunksjon, hematuri
	Mindre vanlige	Nokturi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Eretil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*	Svært vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert erytem på injeksjonsstedet)
	Vanlige	Brystsmerter, ødem, pyreksi ¹⁾
	Mindre vanlige	Inflammasjon
Undersøkelser*	Vanlige	Koagulasjons- og blødningsforstyrrelser (inkludert forlenget aktivert partiell tromboplastintid), positiv test på autoantistoff (inkludert dobbelkjedet DNA), forhøyet laktatdehydrogenase i blod

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vanlige	Svekket tilheling

* ytterligere informasjon finnes i avsnittene 4.3, 4.4. og 4.8

** inkludert utvidete åpne studier

¹⁾ inkluderer data fra spontanrapportering

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 pr. pasientår blant pasienter behandlet med adalimumab og 1,46 pr. pasientår for pasienter på 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 pr. pasientår blant adalimumab-behandlede pasienter og 0,03 pr. pasientår blant pasienter på 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 kliniske studier med adalimumab hos pediatriske pasienter med kronisk plakksoriasis. Det ble ikke observert maligniteter hos 60 pediatriske pasienter med en eksponering på 58,4 pasientår under en adalimumabstudie 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 (gjennomsnittsvarighet 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 fikk 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 fikk 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 observerte forekomsten for maligniteter ca. 2,7 per 1000 pasientår. De 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 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 pediatriisk Crohns sykdom som evaluerte effekt og

sikkerhet av to kroppsvektjusterte vedlikeholdsdoseregimer etter kroppsvektjustert induksjonsterapi opp til 52 ukers behandling, oppstod stigninger i ALAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 2,6 % (5/192) av pasientene som alle ble utsatt for 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 ved uke 4) hos pasienter med hidrosadenitt med en kontrollperiode mellom 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 henholdsvis 166,5 dager og 105,0 dager hos pasienter behandlet med adalimumab og 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.

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 utprøvningsnivå 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- α)-hemmere.
ATC-kode: L04AB04

Cyltezo er et biotilsvarende («biosimilar») legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://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 ansvarlig 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 akutfase-reaktantene (C-reaktivt protein (CRP) og senkningsreaksjonen (SR)) og serumcytokinene (IL-6) sammenlignet med verdier ved oppstart. Serumnivåene til matrise 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 α , observert. Endoskopiske studier i intestinal mukosa har vist slimhinnetilheling hos pasienter som ble behandlet med adalimumab.

Klinisk effekt og sikkerhet

Revmatoid artritt

Adalimumab er undersøkt i flere kliniske studier med totalt mer enn 3000 pasienter med revmatoid artritt. Effekt og sikkerhet av adalimumab ble utredet 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 kraftig aktiv revmatoid artritt som var ≥ 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 vurderte 544 pasienter med moderat til kraftig aktiv revmatoid artritt som var ≥ 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. Andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler var ikke tillatt.

RA-studie III evaluerte 619 pasienter med moderat til kraftig aktiv revmatoid artritt som var ≥ 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 kraftig aktiv revmatoid artritt og som var ≥ 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 ^{a**}		RA-studie II ^{a**}		RA-studie III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	Adalimumab ^b /MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab ^b n = 113	Placebo/ MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b /MTX ^c n = 207
ACR 20 6 måneder 12 måneder	13,3 % NA	65,1 % NA	19,1 % NA	46,0 % NA	29,5 % 24,0 %	63,3 % 58,9 %
ACR 50 6 måneder 12 måneder	6,7 % NA	52,4 % NA	8,2 % NA	22,1 % NA	9,5 % 9,5 %	39,1 % 41,5 %
ACR 70 6 måneder 12 måneder	3,3 % NA	23,8 % NA	1,8 % NA	12,4 % NA	2,5 % 4,5 %	20,8 % 23,2 %

^a RA-studie I ved 24 uker, RA-studie II ved uke 26 og RA-studie III ved uke 24 og 52

^b 40 mg adalimumab administrert annenhver uke

^c 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 på 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 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 n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX n = 268	p-verdi ^a	p-verdi ^b	p-verdi ^c
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

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

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

^c 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-responssrater vedlikeholdt i opptil 10 år. Av 542 pasienter randomisert til adalimumab 40 mg annenhver uke, fortsatte 170 pasienter på adalimumab 40 mg 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.

Responserne for de to monoterapiarmene var lik ($p = 0,447$). Av 342 pasienter 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/MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg annenhver uke	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (95 % konfidens- intervall ^b)	p-verdi
Total Sharp Score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erosjonsscore	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d score	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a metotreksat

^b 95 % konfidensintervall for forskjellen i score mellom metotreksat og adalimumab.

^c Basert på rankanalyse

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

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

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

^c 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 studiene 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 ved uke 52, noe som ble vedlikeholdt gjennom uke 104. Blant de 250 pasientene som fullførte den åpne forlengelsesstudien, ble forbedringer i fysisk funksjon opprettholdt gjennom 10 år med behandling.

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 course juvenil idiopatisk artritt, som hadde en rekke med JIA utbruddsfaktorer (oftest revmatoid-faktor negativ eller positiv polyartritt og forlenget oligoartritt).

pJIA-I

Sikkerheten og effekten til adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppestudie hos 171 barn (4-17 år) med polyartikulær JIA. I den innledende fasen til open-label-delen (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 NSAIDs og/eller prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eller 10 mg/dag maksimum). I OL LI fikk alle pasienter 24 mg/m² 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 11.

Tabell 11: Pasienters aldersspredning og adalimumabdosen under OL LI-fasen

Aldersgruppe	Antall pasienter ved behandlingsstart 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 pediatrik ACR 30-respons ved uke 16 kunne randomiseres til den dobbeltblinde fasen og fikk enten adalimumab 24 mg/m² 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 ≥ 30 % siden behandlingsstart hos ≥ 3 til 6 pediatrik ACR kjernekriterier, ≥ 2 aktive ledd og forbedring av > 30 % hos ikke flere enn 1 av 6 kriterier. Etter 32 uker eller ved sykdomsoppbluss kunne pasientene inkluderes i forlengelsen til den åpne behandlingsdelen (OLE).

Tabell 12: Pediatrik ACR 30-respons i JIA-studien

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

^a Pediatrik ACR 30/50/70 responser uke 48 var signifikant større enn til de pasientene som var behandlet med placebo

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Blant de som responderte ved uke 16 (n = 144) var pediatrik ACR 30/50/70/90 responser vedlikeholdt for opptil 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.

Responser 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 Cyltezo 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, multisenter studie 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/m² 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 NSAIDs.

Ped ACR 30 respons var 93,5 % og 90,0 % ved henholdsvis uke 12 og uke 24 ved bruk av observert datatilnærming. 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 (Pediatrik ACR 30) ved uke 24 (n = 27 av 30 pasienter), ble Pediatrik 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 multisenter, randomisert, dobbeltblindet studie hos 46 pediatriske pasienter (6 til 17 år) med moderat entesittrelatert artritt. Pasientene ble randomisert til behandling med enten 24 mg/m² 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/m² kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg adalimumab subkutant 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 av 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 adalimumab-gruppen sammenlignet med -11,6 % (median prosent endring -50,0 %) hos pasienter i placebogruppen. Forbedring i antall aktive ledd med artritt ble opprettholdt i den åpne perioden av studien til og med uke 156 for de 26 av 31 (84 %) pasientene i adalimumab-gruppen som forble i 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.

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 terapi. 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 13).

Tabell 13: Respons hos pasienter med ankyloserende spondylitt i placebokontrollert AS-studie - Studie I Reduksjon av sykdomstegn og symptomer

Respons	Placebo N = 107	Adalimumab N = 208
ASAS ^a 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 %***

Respons	Placebo N = 107	Adalimumab N = 208
ASAS 70		
Uke 2	0 %	7 %**
Uke 12	5 %	23 %***
Uke 24	8 %	24 %***
BASDAI ^b 50		
Uke 2	4 %	20 %***
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

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis

^b 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 undersøkt i en randomisert, 12 ukers dobbeltblind, placebokontrollert studie hos 185 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 på placebo) som har hatt utilstrekkelig respons på eller intoleranse overfor ≥ 1 NSAIDs, eller en kontraindikasjon for NSAIDs.

33 (18 %) av pasientene ble samtidig behandlet med sykdomsmodifiserende anti-revmatiske legemidler, og 146 (79 %) av pasientene med NSAIDs ved baseline. Den dobbeltblinde perioden ble etterfulgt av en åpen behandlingsperiode hvor pasientene får adalimumab 40 mg annenhver uke subkutan i 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 14).

Tabell 14: Respons hos pasienter i placebokontrollert studie nr-axSpA I

Dobbelblind Respons ved uke 12	Placebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS ^a 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS delvis remisjon	5 %	16 %***
BASDAI ^b 50	15 %	35 %**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS inaktiv sykdom	4 %	24 %***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MRI sakroilikalredd ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI ryggrad ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Assessments in SpondyloArthritis international Society

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d gjennomsnittlig endring fra baseline

^e n = 91 placebo og n = 87 adalimumab

^f høy sensitivitet C-Reactive Protein (mg/L)

^g n = 73 placebo og n = 70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n = 84 placebo og adalimumab

^j n = 82 placebo og n = 85 adalimumab

***, **, * Statistisk signifikant ved $p < 0,001$, $< 0,01$ 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 fram til og med uke 156.

Hemming av inflammasjon

Signifikante forbedringer i tegn på inflammasjon målt ved hs-CRP og MRI av både sakroilikalredd og ryggrad ble opprettholdt hos pasienter behandlet med adalimumab til og med henholdsvis uke 156 og uke 104.

Livskvalitet og fysisk funksjon

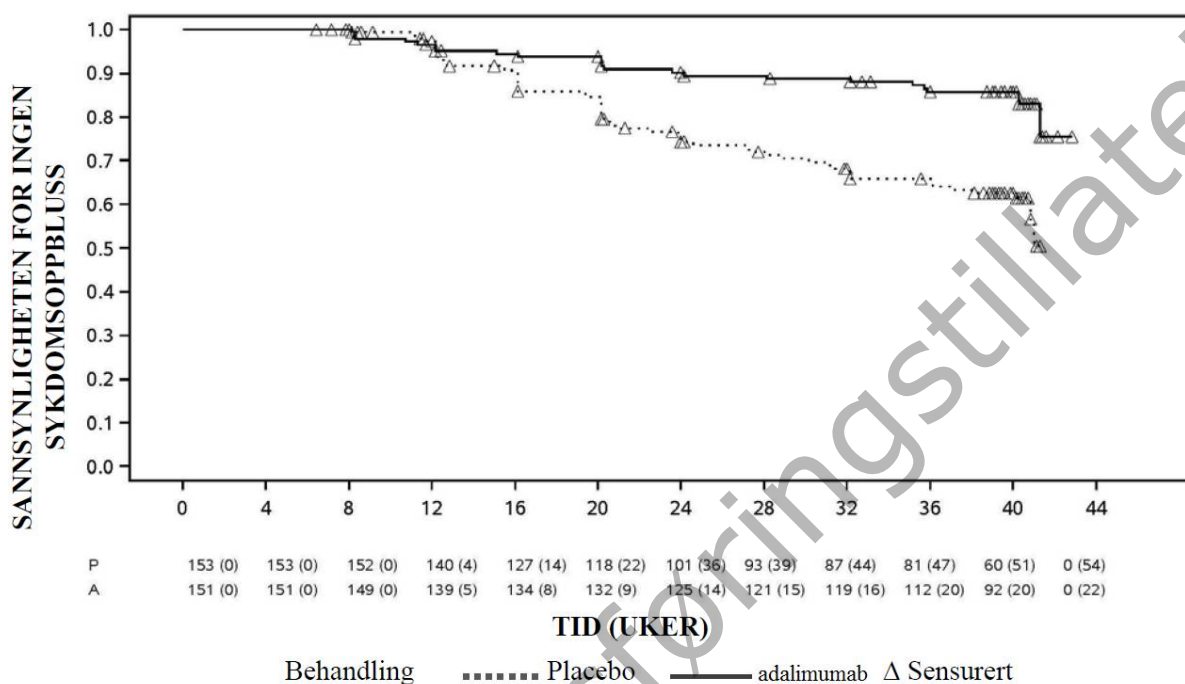
Helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble vurdert ved hjelp av spørreskjemaene HAQ-S og SF-36. adalimumab viste statistisk signifikant større forbedring i HAQ-S total score og SF-36 "Physical Component Score" (PCS) fra baseline til uke 12 sammenlignet med placebo. Forbedring i helserelatert livskvalitet 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 ≥ 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 sakroilikalreddene 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.

Primærendepunktet var andel pasienter som ikke hadde sykdomsoppbluss ved uke 68 av studie. Oppbluss var definert som ASDAS $\geq 2,1$ på to etterfølgende studiebesøk med fire ukers mellomrom. En større andel av pasienter 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



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 adalimumabbehandling statistisk signifikant større forbedring av tegn og symptomer på aktiv nr-axSpA sammenlignet med pasienter som fikk seponert behandling i den dobbeltblinde studieperioden (tabell 15).

Tabell 15: Effektrespons i den placebokontrollerte perioden for studie nr-axSpA II

Dobbeltblind Respons ved uke 68	Placebo N = 153	Adalimumab N = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS ^{a,b} 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS ^a delvis remisjon	26,8 %	42,1 %**
ASDAS ^c inaktiv sykdom	33,3 %	57,2 %***
Delvis sykdomsoppbluss ^d	64,1 %	40,8 %***

a Assessment of SpondyloArthritis international Society

b Baseline er definert som åpen studieperiode baseline når pasienter har aktiv sykdom.

c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

d Delvis oppbluss er definert som ASDAS $\geq 1,3$, 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 anti-inflammatorisk 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 16: ACR-respons i placebokontrollerte studier av psoriasisartritt (Prosentandel av pasientene)

	PsA-studie I		PsA-studie II	
Respons	Placebo N = 162	Adalimumab N = 151	Placebo N = 49	Adalimumab 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 relevant

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 forlengelsesstudien.

Radiografiske forandringer ble vurdert i studiene av psoriasisartritt. Røntgenbilder av hender, håndledd og føtter ble tatt ved oppstart og uke 24 i den dobbeltblindede 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 $\pm$ SD) $0,8 \pm 2,5$ i placebogruppen (ved uke 24) sammenlignet med $0,0 \pm 1,9$, ($p < 0,001$) 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 forlengelsesstudien.

Psoriasis

Sikkerhet og effekt av adalimumab har vært undersøkt hos voksne pasienter med kronisk plakksoriasis (≥ 10 % BSA og Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 eller ≥ 10) som var

kandidater for systemisk behandling eller lysbehandling i randomiserte, dobbeltblindede 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 plakksoriasis med samtidig hånd- og/eller fotpsoriasis, 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 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 (start 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 17 og 18).

Tabell 17: Psoriasisstudie I (REVEAL) - Resultater av effekt ved uke 16

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: 'Klar'/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Prosent av pasienter som oppnådde PASI 75-respons ble regnet som senterjustert rate

^b $p < 0,001$, Adalimumab *versus* placebo

Tabell 18: Psoriasisstudie II (CHAMPION) - Resultater av effekt ved uke 16

	Placebo N = 53 n (%)	Metotreksat N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: 'Klar'/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

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

^b p < 0,001 adalimumab *versus* metotreksat

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

^d p < 0,05 adalimumab *versus* 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 pr. 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 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 19). 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 19: Psoriasisstudie IV Resultater på effekt ved 16, 26 og 52 uker

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

Pediatrik plakkpsoriasis

Effekten av adalimumab ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 114 pediatriske pasienter fra alderen 4 år med alvorlig kronisk plakkpsoriasis (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 (opp til 40 mg), 0,4 mg/kg annenhver uke (opp til 20 mg) eller metotreksat 0,1-0,4 mg/kg ukentlig (opp til 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 20: Pediatrik plakkpsoriasis – resultater av effekt ved uke 16

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

^a MTX = metotreksat

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

^c 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

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i randomiserte, dobbeltblindede, placebo-kontrollerte studier og en åpen forlengelsesstudie hos voksne pasienter med moderat til alvorlig hidrosadenitt (HS) som var intolerant, hadde en kontraindikasjon eller en utilstrekkelig respons overfor minst en tre måneders studie av 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 re-randomisert i periode B til én av tre 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 én av tre 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 hele adalimumab-populasjonen 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 21). Pasienter behandlet med adalimumab hadde signifikant redusert risiko for sykdomsoppbluss i løpet av de første 12 ukene med behandling.

Tabell 21: Resultater av effekt etter 12 uker, HS Studier I og II

	HS Studie I		HS Studie II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg ukentlig	Placebo	Adalimumab 40 mg ukentlig
Hidrosadenitt Klinisk respons (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
≥ 30 % Reduksjon i hudsmerte ^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***

* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, adalimumab versus placebo

^a Blant alle randomiserte pasienter.

^b Blant pasienter med HS-relaterte hudsmerte vurdert til ≥ 3 , basert på «Numerisk Rating Scale» 0 - 10; 0 = ingen hudsmerte, 10 = hudsmerte 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 22).

Tabell 22: Andel av pasienter^a som fikk HiSCR^b ved uke 24 og 36 etter behandlingsendring fra ukentlig adalimumab ved uke 12

	Placebo (behandlingsstans) N = 73	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 70	Adalimumab 40 mg ukentlig N = 70
Uke 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Uke 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

^a Pasienter med minst en delvis respons på adalimumab 40 mg ukentlig etter 12 uker behandling.

^b 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 fikk adalimumab ukentlig var HiSCR raten 68,3 % ved uke 48 og 65,1 % ved uke 96. Langsiktig behandling med adalimumab 40 mg ukentlig i 96 uker identifiserte ingen nye sikkerhetsfunn.

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

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).

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) ≥ 220 og ≤ 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 ≥ 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 23.

Tabell 23: Induksjon av klinisk remisjon og respons (Prosentandel av pasientene)

	CD-studie I: Infliksimabnaive pasienter			CD-studie II: Infliksimaberfarne pasienter	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Uke 4					
Klinisk remisjon	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinisk respons (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

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

* p < 0,001

** p < 0,01

Lignende resmisjonsnivåer 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 24. 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 24: Vedlikehold av klinisk remisjon og respons (Prosentandel av pasientene)

	Placebo	40 mg Adalimumab annenhver uke	40 mg Adalimumab hver uke
Uke 26	N = 170	N = 172	N = 157
Klinisk remisjon	17 %	40 %*	47 %*
Klinisk respons (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pasienter i steroidfri remisjon for ≥ 90 dager ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Uke 56	N = 170	N = 172	N = 157
Klinisk remisjon	12 %	36 %*	41 %*
Klinisk respons (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pasienter i steroidfri remisjon for ≥ 90 dager ^a	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

^a 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 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.

Pediatrisk Crohns sykdom

Adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet klinisk studie designet for å evaluere effekt og sikkerhet av induksjons- og vedlikeholdsbehandling med doser avhengig av kroppsvekt (< 40 kg eller ≥ 40 kg) hos 192 pediatriske pasienter i alderen mellom 6 og 17 år (inkludert) med moderat til alvorlig Crohns sykdom (CD), definert som Pediatrisk Crohns sykdom Activity Index (PCDAI) score > 30 . Pasientene måtte ha mislyktes på konvensjonell terapi (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 ≥ 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 25.

Tabell 25: 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 primær endepunkt var klinisk remisjon ved uke 26, definert som PCDAI score ≤ 10.

Klinisk remisjon og klinisk respons (definert som reduksjon i PCDAI score på minst 15 poeng fra baseline) er presentert i tabell 26. Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler er presentert i tabell 27.

Tabell 26: Pediatrisk CD studie PCDAI klinisk remisjon og respons

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

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

Tabell 27. Pediatrisk CD studie: Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler og fistelremisjon

	Standard dose 40/20 mg annenhver uke	Lav dose 20/10 mg annenhver uke	P-verdi ¹
Seponering av kortikosteroider	N = 33	N = 38	
Uke 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Uke 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Seponering av immunmodulerende midler²	N = 60	N = 57	
Uke 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistelremisjon³	N = 15	N = 21	
Uke 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Uke 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p-verdi for sammenligning av standard dose *versus* lav dose.

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

³ 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 «open-label» langtids forlengelsesstudie. Etter 5 år med adalimumab-behandling var 74 % (37/50) av de 50 gjenværende

pasientene i studien fortsatt i klinisk remisjon og 92 % (46/50) av pasientene fortsatte å ha klinisk respons per PCDAI.

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 ≤ 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 (18 % vs. 9 %, $p = 0,031$) og studie UC-II (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 28.

Tabell 28: Respons, remisjon og tilheling av slimhinner i studie UC-II (Prosentandel av pasientene)

	Placebo	Adalimumab 40 mg annenhver uke
Uke 52	N = 246	N = 248
Klinisk respons	18 %	30 %*
Klinisk remisjon	9 %	17 %*
Tilheling av slimhinner	15 %	25 %*
Steroid-fri remisjon ≥ 90 dager ^a	6 %	13 %*
	(N = 140)	(N = 150)
Uke 8 og 52		
Vedvarende respons	12 %	24 %**
Vedvarende remisjon	4 %	8 %*
Vedvarende tilheling av slimhinner	11 %	19 %*

Klinisk remisjon er Mayo score ≤ 2 med ingen subscore > 1 ;

Klinisk respons er reduksjon fra baseline i Mayo score ≥ 3 poeng og ≥ 30 % pluss en reduksjon i rektal blødning subscore [RMS] ≥ 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

^a Av de som mottar 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 ≥ 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 adalimumabgruppen 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, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier (UV I og II) ble sikkerhet og effekt av adalimumab vurdert hos voksne pasienter med ikke-infeksiøs intermediaær, posterior og 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.

Studie UV I undersøkte 217 pasienter med aktiv uveitt til tross for behandling med kortikosteroider (oral prednison i en dose på 10-60 mg/dag). Ved studiestart fikk alle pasientene en standard dose av prednison 60 mg/dag i 2 uker, etterfulgt av et obligatorisk nedtrappingsregime med fullstendig seponering av kortikosteroider ved uke 15.

Studie UV II undersøkte 226 pasienter med inaktiv uveitt, som krever kronisk behandling med kortikosteroider (oral prednison 10-35 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 ble definert ut ifra resultatet av en sammensatt komponent basert på inflammatoriske korioretinal og/eller inflammatoriske retinal 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).

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 29). Begge studiene viste en tidlig og vedvarende effekt av adalimumab på andelen av pasienter som opplevde behandlingssvikt *versus* pasienter på placebo (se figur 2).

Tabell 29: Tid til behandlingssvikt i studiene UV I og UV II

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

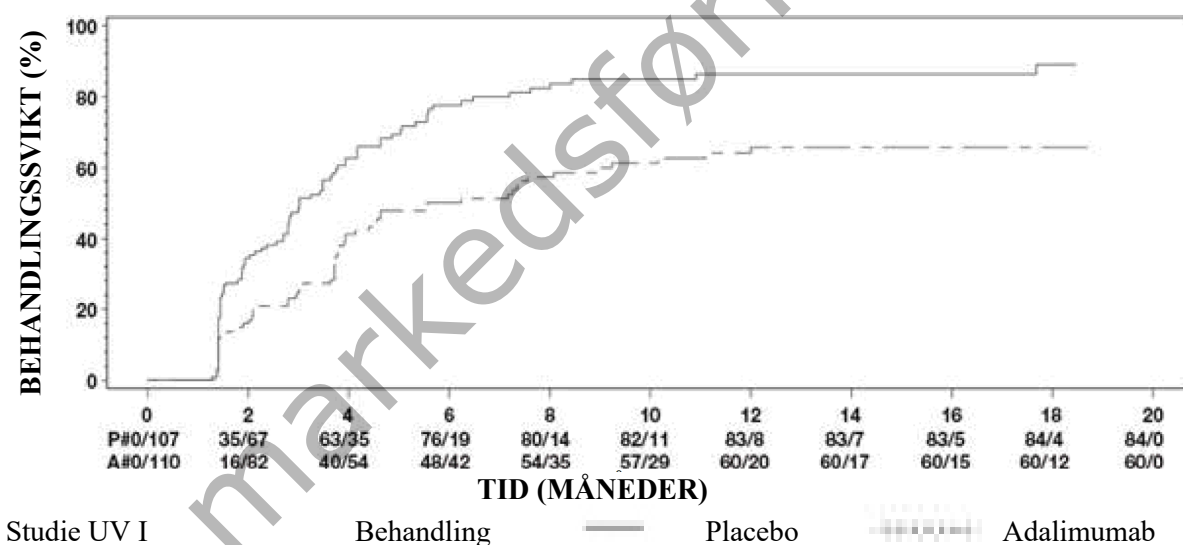
Merk: Behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (studie UV I), eller ved eller etter uke 2 (studie UV II), ble regnet som en hendelse. Frafall som skyldtes andre grunner enn behandlingssvikt ble sensurert på tidspunktet for frafall.

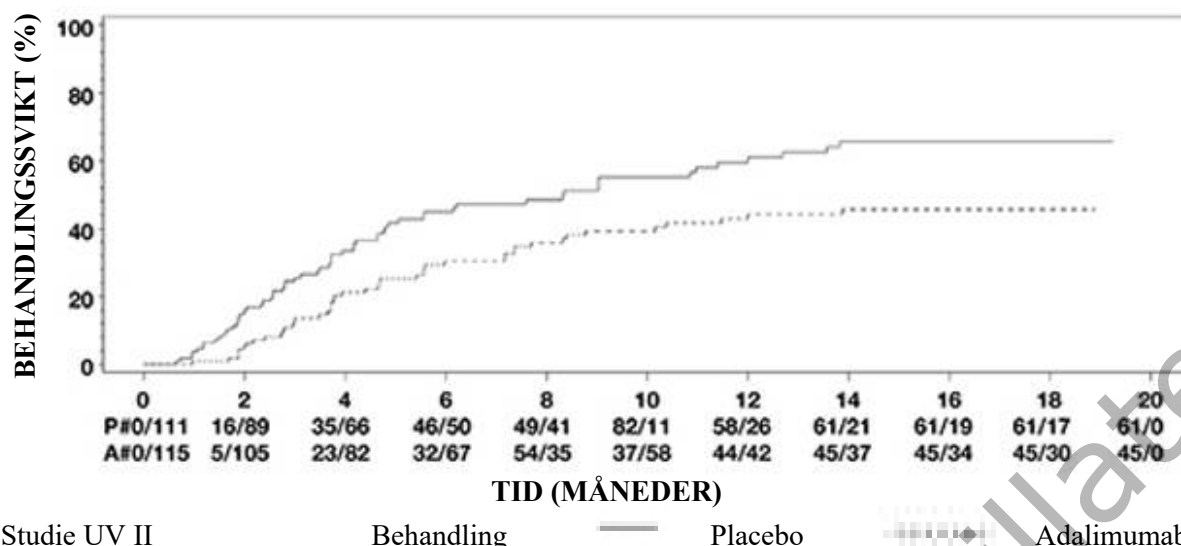
^a HR av adalimumab vs placebo fra 'proportional hazards regression' med behandling som faktor.

^b 2-sidet p-verdi fra log rank test.

^c 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 (studie UV I) eller uke 2 (studie UV II)





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 som sammen definerer behandlingssvikt. 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 417 pasientene som ble inkludert i den ukontrollerte langtidsforlengelsesstudien av UV I og UV II, ble 46 pasienter vurdert som ikke-kvalifiserte (f.eks. utviklet komplikasjoner sekundært til diabetisk retinopati, på grunn av kataraktoperasjon, eller vitrektomi) og ble ekskludert fra den primære effektanalysen. Av de 371 gjenværende pasientene fullførte 276 pasienter 78 uker med åpen adalimumabbehandling. Basert på observerte data («observed data approach») hadde 222 (80,4 %) 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 184 (66,7 %) oppnådde steroidfri inaktiv sykdom. Beste korrigerte synsskarphet (BCVA) ble enten forbedret eller opprettholdt (< 5 bokstaver svekkelse) i 88,4 % av øynene ved uke 78. Av pasientene som avsluttet studien før uke 78, avsluttet 11 % på grunn av bivirkninger og 5 % 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.

Pediatrik uveitt

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble undersøkt 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.

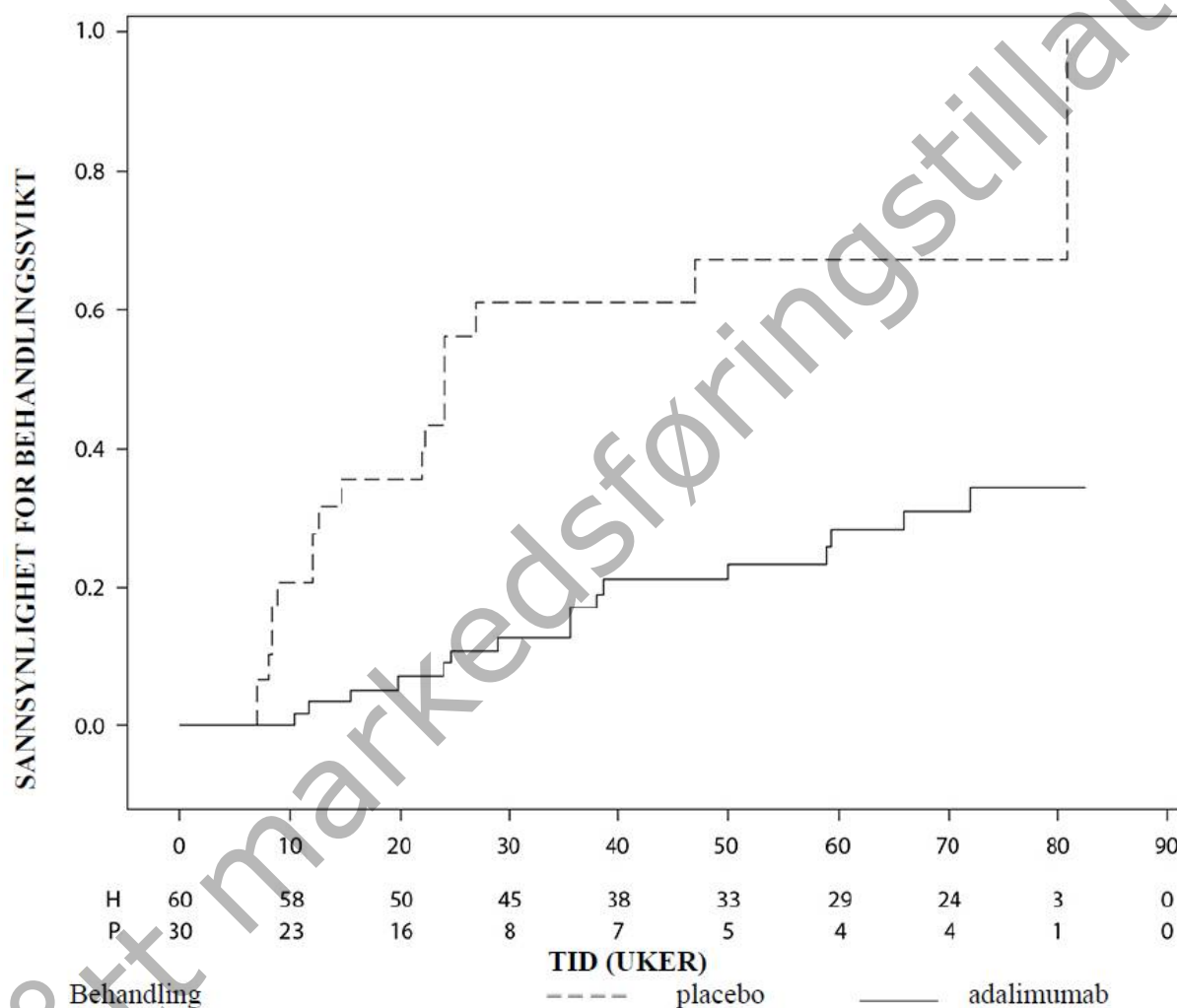
Det primære endepunktet var tid til behandlingssvikt. Kriteriene som definerte behandlingssvikt var forverret eller vedvarende okulær inflammasjon uten forbedring, delvis forbedring med utvikling av

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



Merk: P = placebo (antall med risiko); H = ADALUMIMAB (antall med risiko).

Immunogenisitet

Anti-adalimumab-antistoffer kan utvikles under behandling med adalimumab. 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.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med

adalimumab i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen innen ulcerøs kolitt, se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

Etter subkutan administrasjon av 40 mg enkeltdose er absorpsjonen og distribusjonen av adalimumab langsom, med toppserumkonsentrasjoner etter omkring 5 dager. Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengeligheten for adalimumab stipulert fra tre studier etter en enkelt 40 mg subkutan dose var 64 %. Etter enkeltdoser intravenøst administrert 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 terminalfase halveringstiden var ca. to uker. Adalimumab-konsentrasjonen 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 «trough» konsentrasjon ved steady-state på henholdsvis omkring 5 mikrog/ml (uten samtidig metotreksat) og 8 til 9 mikrog/ml (med samtidig metotreksat). «Trough»-nivåene av adalimumab i serum ved steady-state økte omtrent proporsjonalt med dosen etter 20, 40 og 80 mg subkutan administrert annenhver uke og hver uke.

Etter administrering av 24 mg/m² (opptil maksimum 40 mg) subkutan annenhver uke hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) i alderen 4 til 17 år var gjennomsnittlig adalimumabkonsentrasjon i serum ved steady-state (verdier målt fra uke 20 til 48) på $5,6 \pm 5,6$ mikrog/ml (102 % CV) 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 24 mg/m² var gjennomsnittlig «trough» konsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state $6,0 \pm 6,1$ mikrog/ml (101 % CV) 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/m² (opptil maksimum 40 mg) subkutan annenhver uke hos pasienter med entesittrelatert artritt i alderen 6 til 17 år, var gjennomsnittlig «trough» konsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state (verdier målt ved uke 24) $8,8 \pm 6,6$ mikrog/ml 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 den gjennomsnittlige «trough» steady-state konsentrasjonen $8,0 \pm 4,6$ mikrog/ml ved uke 68.

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

Etter subkutan administrering av 0,8 mg/kg (opptil et maksimum på 40 mg) annenhver uke hos pediatriske pasienter med kronisk plakksoriasis, var gjennomsnittlig «trough» konsentrasjon 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 «trough» konsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 7 til 8 mikrog/ml ved uke 2 og uke 4. Gjennomsnittlig «trough» konsentrasjon i serum ved steady-state fra uke 12 gjennom uke 36 var ca. 8 til 10 mikrog/ml under behandling med 40 mg adalimumab hver uke.

Eksposering av adalimumab hos ungdom med HS ble estimert ved å benytte populasjonsfarmakokinetisk modellering 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 var «trough»-nivået for serumkonsentrasjon av adalimumab i induksjonsperioden ca. 5,5 mikrog/ml med induksjonsdose 80 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 40 mg adalimumab ved uke 2. Med induksjonsdose 160 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 80 mg adalimumab ved uke 2 ble «trough»-nivået for serumkonsentrasjonen av adalimumab ca. 12 mikrog/ml i induksjonsperioden. Gjennomsnittlige «trough»-nivåer ved steady-state på ca. 7 mikrog/ml ble observert hos pasienter med Crohns sykdom som fikk vedlikeholdsdose 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) «trough» konsentrasjoner av adalimumab i serum oppnådd ved uke 4 var $15,7 \pm 6,6$ mikrog/ml for pasienter ≥ 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) «trough» konsentrasjoner av adalimumab ved uke 52 $9,5 \pm 5,6$ mikrog/ml for standard dose-gruppen og $3,5 \pm 2,2$ mikrog/ml for lav dose-gruppen. Gjennomsnittlige «trough» konsentrasjoner 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).

Hos pasienter med ulcerøs kolitt var «trough»-nivået for serumkonsentrasjon av adalimumab i induksjonsperioden ca. 12 mikrog/ml med induksjonsdose 160 mg adalimumab ved uke 0, etterfulgt av 80 mg adalimumab ved uke 2. Gjennomsnittlige «trough»-nivåer ved steady-state på ca. 8 mikrog/ml ble observert hos pasienter med ulcerøs kolitt som fikk vedlikeholdsdose 40 mg adalimumab annenhver uke.

En oppstartsdose 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.

Adalimumab-eksponeringer hos pasienter med pediatrisk uveitt ble estimert ved å benytte populasjonsfarmakokinetisk modellering 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 ≥ 40 kg med CD).

Eksponering-responsforhold i pediatrisk populasjon

På bakgrunn av data fra kliniske studier hos pasienter med JIA (pJIA and 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 (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 enkeltdosering, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller gentoksitet.

En studie på føtal 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 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumacetattrihydrat
Eddiksyre, konsentrert
Trehalosedihydrat
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, skal dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

En enkelt Cyltezo ferdigfylt sprøyte/ferdigfylt penn kan oppbevares ved temperaturer opp til maksimum 25 °C for en periode på opptil 14 dager. Den ferdigfylte sprøyten/ferdigfylte pennen må beskyttes mot lys, og kastes hvis den ikke brukes innen 14 dager.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Cyltezo 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Cyltezo 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning, endose i ferdigfylt sprøyte (type I-glass) med en stempelpropp (butylgummi) og en nål med en hette (utsiden er laget av plastmateriale og innsiden er laget av elastomer som inneholder lateks).

Pakninger:

- 1 ferdigfylt sprøyte (0,8 ml steril oppløsning) i blisterpakning, med 2 injeksjonstørk
- 2 ferdigfylte sprøyter (0,8 ml steril oppløsning), hver i blisterpakning med 2 injeksjonstørk
- 4 ferdigfylte sprøyter (0,8 ml steril oppløsning), hver i blisterpakning med 4 injeksjonstørk
- 6 ferdigfylte sprøyter (0,8 ml steril oppløsning), hver i blisterpakning med 6 injeksjonstørk

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Cyltezo 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Cyltezo 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning, endose i ferdigfylt penn for pasientbruk inneholder en ferdigfylt sprøyte. Sprøyten inni pennen er lagd av type I-glass med en stempelpropp (butylgummi) og en nål med en hette (utsiden er laget av plastmateriale og innsiden er laget av elastomer som inneholder lateks).

Pakninger:

- 1 ferdigfylt penn (0,8 ml steril oppløsning) i blisterpakning med 2 injeksjonstørk
- 2 ferdigfylte penner (0,8 ml steril oppløsning), hver i blisterpakning med 2 injeksjonstørk
- 4 ferdigfylte penner (0,8 ml steril oppløsning), hver i blisterpakning med 4 injeksjonstørk
- 6 ferdigfylte penner (0,8 ml steril oppløsning), hver i blisterpakning med 6 injeksjonstørk

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Cyltezo 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

EU/1/17/1240/001
EU/1/17/1240/002
EU/1/17/1240/003
EU/1/17/1240/004

Cyltezo 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

EU/1/17/1240/005
EU/1/17/1240/006
EU/1/17/1240/007
EU/1/17/1240/008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10 november 2017

10. OPPDATERINGSDATO

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

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) 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(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

Boehringer Ingelheim Fremont, Inc.
6701 Kaiser Drive
Fremont, CA 94555
USA

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
88397 Biberach an der Riss
TYSKLAND

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)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter 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**

Før lansering av Cyltezo i hvert medlemsland, må innehaveren av markedsføringstillatelsen (MAH) være enig med nasjonale kompetente myndigheter om innholdet og formatet til opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonskanaler og andre aspekter av programmet.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at alt helsepersonell som forventes å foreskrive Cyltezo, i hvert medlemsland der Cyltezo markedsføres, har følgende opplæringspakke:

- Opplæringsmateriell for leger
- Pasientinformasjon

Opplæringsmaterialet for leger skal inneholde:

- Preparatomtalen
- Veiledning for helsepersonell
- Pasientkort

Veiledningen for helsepersonell skal inneholde følgende nøkkelementer:

- Relevant informasjon om sikkerhetsbekymringene ved alvorlige infeksjoner, sepsis, tuberkulose og opportunistiske infeksjoner; kongestiv hjertesvikt; demyeliniserende lidelser; maligniteter som skal tas opp av de ekstra risikominimeringstiltakene (f. eks. alvorlighet, alvorlighetsgrad, frekvens, tid til oppstart, reversibilitet av bivirkninger, om relevant).

Pasientkortet skal inneholde følgende nøkkelbeskjeder:

- En advarsel til helsepersonell som behandler pasienten til enhver tid, inkludert i nødsfall, om at pasienten bruker Cyltezo.
- At behandling med Cyltezo kan øke potensielle risikoer for alvorlige infeksjoner, sepsis, tuberkulose og opportunistiske infeksjoner; kongestiv hjertesvikt; demyeliniserende lidelser; maligniteter.
- Tegn eller symptomer på sikkerhetsbekymringen og når man skal søke hjelp av helsepersonell.
- Forskriverens kontaktopplysninger.

Pasientinformasjonspakken skal inneholde:

Pakningsvedlegget

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cyltezo 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: natriumacetattrihydrat, konsentrert eddiksyre, trehalosedihydrat, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker. Sprøytens nålehetten inneholder naturgummi (lateks). For ytterligere informasjon, se pakningsvedlegget.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte

2 injeksjonstørk

2 ferdigfylte sprøyter

2 injeksjonstørk

4 ferdigfylte sprøyter

4 injeksjonstørk

6 ferdigfylte sprøyter

6 injeksjonstørk

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan 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 (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.
Sprøyten oppbevares i ytterkartongen for å beskytte mot lys.
Sprøytene oppbevares i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1240/001 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/17/1240/002 2 ferdigfylte sprøyter
EU/1/17/1240/003 4 ferdigfylte sprøyter
EU/1/17/1240/004 6 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cyltezo

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

Utgått markedsføringstillatelse

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cyltezo 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
adalimumab

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

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

Cyltezo 40 mg injeksjon
adalimumab
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER
--

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cyltezo 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: natriumacetattrihydrat, konsentrert eddiksyre, trehalosedihydrat, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker. Sprøytens nålehetten inneholder naturgummi (latex). For ytterligere informasjon, se pakningsvedlegget.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt penn

2 injeksjonstørk

2 ferdigfylte penner

2 injeksjonstørk

4 ferdigfylte penner

4 injeksjonstørk

6 ferdigfylte penner

6 injeksjonstørk

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan 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 (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.
Pennen oppbevares i ytterkartongen for å beskytte mot lys.
Pennene oppbevares i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1240/005 1 ferdigfylt penn
EU/1/17/1240/006 2 ferdigfylte penner
EU/1/17/1240/007 4 ferdigfylte penner
EU/1/17/1240/008 6 ferdigfylte penner

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cyltezo

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

Utgått markedsføringstillatelse

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cyltezo 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
adalimumab

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Se pakningsvedlegg for informasjon om oppbevaring.
Kun til engangsbruk

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
ETIKETT PÅ PENN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Cyltezo 40 mg injeksjon
adalimumab
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Cyltezo 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte adalimumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

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 Cyltezo og ved behandling med Cyltezo. Ha dette pasientkortet på deg.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- 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 Cyltezo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Cyltezo
3. Hvordan du bruker Cyltezo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Cyltezo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Bruksanvisning

1. Hva Cyltezo er og hva det brukes mot

Cyltezo inneholder virkestoffet adalimumab, et legemiddel som virker på kroppens immunsystem.

Cyltezo brukes til behandling av betennelsessykdommene som er beskrevet nedenfor:

- Revmatoid artritt,
- Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt,
- Entesittrelatert artritt,
- Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt),
- Aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt,
- Psoriasisartritt,
- Psoriasis,
- Hidrosadenitt,
- Crohns sykdom,
- Ulcerøs kolitt og
- Ikke-infeksiøs uveitt

Virkestoffet i Cyltezo, adalimumab, er et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som binder seg til et spesifikt mål.

Målet til adalimumab er et protein kalt tumornekrosefaktor (TNF-alfa), som finnes i økte mengder ved betennelsessykdommene som er listet opp ovenfor. Ved å binde seg til TNF-alfa, hemmer Cyltezo betennelsesprosessen ved disse sykdommene.

Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Cyltezo brukes for 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 Cyltezo for å behandle din revmatoid artritt.

Cyltezo kan også brukes for å behandle alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt uten tidligere behandling med metotreksat.

Cyltezo kan bremse skadevirkninger av sykdommen på bindevev og ben i leddene og forbedre din fysiske funksjon.

Vanligvis brukes Cyltezo sammen med metotreksat. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet kan Cyltezo gis alene.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt er betennelsessykdommer i leddene, som vanligvis først oppstår i barndommen.

Cyltezo brukes for å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos barn og ungdom i alderen 2 til 17 år og entesittrelatert artritt hos barn og ungdom i alderen 6 til 17 år. Det kan hende pasienter først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil pasienter få Cyltezo for å behandle sin polyartikulære juvenile idiopatiske artritt eller entesittrelaterte 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.

Cyltezo brukes for å behandle Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt hos voksne. 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 Cyltezo for å redusere sykdomstegn og symptomer på sykdommen din.

Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene assosiert med psoriasis.

Cyltezo brukes for å behandle psoriasisartritt hos voksne. Cyltezo kan minske skade på brusk og ben i leddene som er forårsaket av sykdommen og forbedre fysisk funksjon.

Plakkpsoriasis hos voksne og barn

Plakkpsoriasis er en betennelsessykdom i huden 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 være forårsaket av problemer med kroppens immunsystem, som fører til økt produksjon av hudceller.

Cyltezo brukes til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne. Cyltezo brukes også til behandling av alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom i alderen 4 til 17 år, hvor topikal behandling og lysbehandling ikke har virket godt nok eller ikke er egnet.

Hidrosadenitt hos voksne og ungdom

Hidrosadenitt (også kalt svettekjertelbetennelse) er en kronisk og ofte smertefull betennelsessykdom i huden. Symptomer kan være ømme knuter (klumper) og byller (abcesser) 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.

Cyltezo brukes for å behandle hidrosadenitt hos voksne og ungdom fra 12 år. Cyltezo 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 Cyltezo.

Crohns sykdom hos voksne og barn

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i fordøyelseskanalen.

Adalimumab brukes for å behandle Crohns sykdom hos voksne og barn i alderen 6 til 17 år. Hvis du har Crohns sykdom vil du først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Cyltezo for å redusere sykdomstegn og symptomer på din Crohns sykdom.

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tarmen.

Cyltezo brukes for å behandle ulcerøs kolitt hos voksne. Hvis du har ulcerøs kolitt vil du først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Cyltezo for å redusere sykdomstegn og symptomer på sykdommen din.

Ikke-infeksiøs uveitt hos voksne og barn

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet. Cyltezo virker ved å redusere denne betennelsen.

Cyltezo brukes for 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)

Denne betennelsen kan føre til nedsatt syn og/eller tilstedeværelse av ‘flytere’ i øyet (svarte prikker eller ujevne linjer som beveger seg på tvers av synsfeltet).

2. Hva du må vite før du bruker Cyltezo

Bruk ikke Cyltezo

- dersom du er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en kraftig infeksjon, inkludert tuberkulose (se “Advarsler og forsiktighetsregler”). Det er viktig at du informerer legen om du har symptomer på infeksjon, som for eksempel feber, sår, tretthet, problemer med tennene.
- 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

Rådfør deg med legen din eller apotek før du bruker Cyltezo.

Allergisk reaksjon

- Dersom du får allergiske reaksjoner med symptomer som tetthet eller piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å bruke Cyltezo, men kontakte legen umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.

Infeksjon

- Dersom du har en infeksjon, deriblant langtids- eller lokalisert infeksjon (for eksempel leggsår) må du snakke med legen før du begynner å bruke Cyltezo. Ta kontakt med legen hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Cyltezo. Denne risikoen kan være større hvis din lungefunksjon er nedsatt. Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterie, andre opportunistiske infeksjoner (uvanlige infeksjoner som forbindes med nedsatt immunsystem) og 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 avbryte behandlingen med Cyltezo midlertidig.

Tuberkulose

- Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med adalimumab, kommer legen til å undersøke om du har tegn eller symptomer på tuberkulose før Cyltezo-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk evaluering som vil inkludere din sykdomshistorie og 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 (vedvarende hoste, vekttap, sløvhets, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen må du fortelle legen om det straks.

Reise/gjentatt infeksjon

- Gi beskjed til legen om du bosetter deg eller reiser i områder hvor soppinfeksjoner som histoplasmose, koksidioidomykose eller blastomykose er endemiske.
- Gi beskjed til legen om du tidligere har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.

Hepatitt B-virus

- Gi beskjed til legen din dersom du er bærer av hepatitt B-virus (HBV), dersom du har en aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror du kan være utsatt for å få HBV. Legen din bør teste deg for HBV. Cyltezo 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-infeksjon være livstruende.

Alder over 65 år

- Hvis du er over 65 år kan du være mer mottagelig for infeksjoner mens du blir behandlet med Cyltezo. Du og legen din bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens du blir behandlet med Cyltezo. Det er viktig at du forteller legen din dersom du får symptomer på infeksjoner, for eksempel feber, sår, tretthet eller tannproblemer.

Operasjon eller inngrep i tennene

- Hvis du skal opereres eller ha inngrep i tennene, skal du si fra til legen din at du bruker Cyltezo. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen midlertidig.

Demyeliniserende sykdom

- Dersom du har eller utvikler en demyeliniserende sykdom (en sykdom som angriper det isolerende laget rundt nervene, som multipel sklerose), vil legen avgjøre om du kan bruke Cyltezo. Gi beskjed til legen umiddelbart dersom du får symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller ben eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.

Vaksiner

- Enkelte vaksiner inneholder svekkede, men levende, typer bakterier eller virus som forårsaker sykdommer, og bør ikke tas under behandling med Cyltezo fordi de kan forårsake infeksjoner. Spør legen din før du tar vaksiner. Det anbefales at barn, hvis mulig, gis alle planlagte vaksinasjoner for sin alder før behandling med Cyltezo startes. Hvis du ble behandlet med Cyltezo 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 Cyltezo under graviditeten, slik at de kan vurdere når barnet ditt burde vaksineres.

Hjertesvikt

- Dersom du har lett hjertesvikt og du behandles med Cyltezo skal din hjertestatus overvåkes nøye av legen. Det er viktig at du orienterer legen om du har eller har hatt alvorlige hjertelidelser. Hvis du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (for eksempel tungpustethet, hovne føtter) skal du kontakte legen umiddelbart. Legen vil avgjøre om du skal fortsette med Cyltezo.

Feber, blåmerker, blødning eller blekhet

- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok av de blodlegemene som skal forhindre infeksjoner eller stoppe blødninger. Kontakt lege snarest hvis du får feber som ikke forsvinner, eller hvis du 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-alfa-blokkere. Personer med mer alvorlig revmatoid artritt som har hatt sykdommen i lang tid kan ha høyere risiko enn gjennomsnittet for å få lymfom (en type kreft som angriper lymfesystemet) og leukemi (en type kreft som angriper blod og benmarg). Hvis du tar Cyltezo, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man observert en spesiell 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 Cyltezo.
- I tillegg er tilfeller av ikke-melanom hudkreft sett hos pasienter som får adalimumab. Fortell legen din hvis nye områder med skadet hud viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende merker eller skadede områder forandrer seg.
- 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-alfa-blokkere. Dersom du har KOLS, eller du er storøyker, skal du snakke med legen din om behandling med en TNF-alfa-blokker passer for deg.

Lupuslignende syndrom

- I sjeldne tilfeller kan behandling med Cyltezo føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

Barn og ungdom

- Vaksinasjoner: hvis mulig, bør barnet ditt være oppdatert i henhold til alle vaksinasjoner før Cyltezo brukes.
- Ikke gi Cyltezo til barn med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt under alderen 2 år.
- Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten med 40 mg hvis andre doser enn 40 mg er anbefalt.

Andre legemidler og Cyltezo

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Cyltezo kan tas sammen med metotreksat eller visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske midler (sulfasalasin, hydroksylorokin, leflunomid samt gullpreparater til injeksjon), kortikosteroider eller smertestillende midler, deriblant ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Du må ikke ta Cyltezo sammen med legemidler som inneholder virkestoffet anakinra eller abatacept på grunn av økt risiko for alvorlig infeksjon. 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 Cyltezo.
- Rådfør deg med legen din før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Cyltezo 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 Cyltezo under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått Cyltezo.
- Cyltezo kan brukes under amming.
- Dersom du bruker Cyltezo 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 Cyltezo under graviditeten før spedbarnet vaksineres. For mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler».

Kjøring og bruk av maskiner

Cyltezo kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet (vertigo) og synsforstyrrelse kan oppstå etter injeksjon av Cyltezo.

Sprøytens nålehetten inneholder lateks

Innsiden av sprøytens hette (nålens beskyttelse) inneholder naturgummi (lateks). Dette kan gi alvorlige allergiske reaksjoner hos pasienter som er følsomme for lateks.

Cyltezo inneholder natrium

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

3. Hvordan du bruker Cyltezo

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

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 Cyltezo. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet, kan Cyltezo gis alene.

Hvis du har revmatoid artritt og ikke får behandling med metotreksat mens du behandles med Cyltezo, 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 fra 10 kg opptil 30 kg

Cyltezo er bare tilgjengelig som 40 mg ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn. Derfor er det ikke mulig å bruke Cyltezo hos barn som trenger mindre enn en hel 40 mg dose. Hvis en annen dose er nødvendig, skal andre adalimumab-produkter som gir andre doser brukes.

Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer

Anbefalt dose med Cyltezo er 40 mg annenhver uke.

Barn, ungdom og voksne med entesittrelatert artritt

Barn og ungdom over 6 år som veier fra 15 kg opptil 30 kg

Cyltezo er bare tilgjengelig som 40 mg ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn. Derfor er det ikke mulig å bruke Cyltezo hos barn som trenger mindre enn en hel 40 mg dose. Hvis en annen dose er nødvendig, skal andre adalimumab-produkter som gir andre doser brukes.

Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 30 kg eller mer

Anbefalt dose med Cyltezo 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 én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av Cyltezo så lenge som legen din har fortalt deg. Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke avhengig av din respons.

Barn og ungdom med plakkpsoriasis

Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier fra 15 kg opptil 30 kg

Cyltezo er bare tilgjengelig som 40 mg ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn. Derfor er det ikke mulig å bruke Cyltezo hos barn som trenger mindre enn en hel 40 mg dose. Hvis en annen dose er nødvendig,

skal andre adalimumab-produkter som gir andre doser brukes.

Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer

Den anbefalte dosen av Cyltezo 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 én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av en dose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én 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 med Cyltezo 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 din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom 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 én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke med oppstart to uker senere. Hvis det er behov for en raskere effekt, 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 én dag) to uker senere, og deretter 40 mg annenhver uke. Legen din kan øke doseringen 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

Cyltezo er bare tilgjengelig som 40 mg ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn. Derfor er det ikke mulig å bruke Cyltezo hos barn som trenger mindre enn en hel 40 mg dose. Hvis en annen dose er nødvendig, skal andre adalimumab-produkter som gir andre doser brukes.

Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier 40 kg eller mer

Den vanlige doseringen er 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) ved oppstart, 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 én dag) to uker senere.

Deretter er vanlig dosering 40 mg annenhver uke. Ditt barns lege kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke hvis denne dosen ikke virker godt nok.

Voksne med ulcerøs kolitt

Den vanlige Cyltezo-dosen for voksne pasienter med ulcerøs kolitt er 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller som to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager) ved uke 0 og 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag) ved uke 2, og deretter 40 mg annenhver uke. Hvis denne dosen ikke virker godt nok, kan legen din øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.

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 én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter én uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av Cyltezo så lenge som legen har fortalt deg.

Behandling med kortikosteroider eller andre legemidler som påvirker immunsystemet kan fortsette under behandling med Cyltezo ved ikke-infeksiøs uveitt. Cyltezo kan også gis alene.

Barn og ungdom over 2 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt

Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg

Cyltezo er bare tilgjengelig som 40 mg ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn. Derfor er det ikke mulig å bruke Cyltezo hos barn som trenger mindre enn en hel 40 mg dose. Hvis en annen dose er nødvendig, skal andre adalimumab-produkter som gir andre doser brukes.

Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer

Den vanlige dosen av Cyltezo 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.

Administrasjonsmåte og administrasjonsveier

Cyltezo administreres (gis) ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

Detaljerte instruksjoner om hvordan Cyltezo injiseres er gitt i avsnitt 7 «Bruksanvisning».

Dersom du tar for mye av Cyltezo

Dersom du ved et uhell har tatt Cyltezo oftere enn du skal, bør du oppsøke legen eller farmasøyt på apotek og forklare at du har tatt for mye. Ta alltid med deg ytteremballasjen for legemidlet, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Cyltezo

Dersom du har glemt å ta Cyltezo, 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 Cyltezo

Beslutningen om å avbryte behandling med Cyltezo bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake etter at du har stoppet behandlingen.

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 4 måneder eller mer etter siste injeksjon med Cyltezo.

Søk medisinsk hjelp 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 så raskt som mulig dersom du merker noe av dette:

- tegn på infeksjoner, som feber, uvelhet, sår, tannproblemer, svis ved vannlating,
- følelse av svakhet eller tretthet,
- hoste,
- prikking,
- nummenhet,
- dobbeltsyn,
- svakhet i armer eller bein,
- en kul eller åpent sår som ikke gror,
- tegn og symptomer på blodsykdommer som for eksempel vedvarende feber, blåmerker, blødninger, blekhet.

Symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkningene 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,
- smerter i buken (magen),
- kvalme og oppkast,
- utslett,
- smerter i muskler.

Vanlige (kan forekomme hos opp til 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),
- øreinfeksjon,
- munninfeksjon (inkludert tanninfeksjoner og forkjølelsessår),
- infeksjoner i forplantningskanal,
- urinveisinfeksjon,
- soppiinfeksjon,
- 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,
- svimmelhet (følelse av at rommet snurrer rundt),
- følelse av at hjertet slår raskt,
- høyt blodtrykk,
- rødme,
- blodansamling (hematom),
- hoste,
- astma,

- kortpustethet,
- 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 (oppnopning av væske i kroppen som fører til hevelse i det angrepne vevet),
- feber,
- reduksjon i blodplater som øker risiko for blødning eller blåmerke,
- svekket tilheling.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- opportunistiske infeksjoner (inkludert tuberkulose og andre infeksjoner som oppstår når motstand mot sykdommer er redusert),
- nevrologiske sykdommer (inkludert hjernehinnebetennelse),
- øyebetennelser,
- bakterieinfeksjoner,
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen),
- kreft,
- inkludert kreft i lymfesystemet (lymfom) og
- melanom (en type hudkreft),
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vanligvis som en tilstand som kalles sarkoidose),
- vaskulitt (betennelse i blodårene),
- skjelving,
- neuropati (nerveskade),
- slag,
- 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),
- plevravæske (unormal samling av væske i lungesekken),
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg,
- svelgeproblemer,
- opphovnet ansikt,
- betennelse i gallebære, gallestein,
- fettlever (oppnopning av fett i leverceller),
- nattesvette,
- arrdannelse,
- unormal muskeltap,
- systemisk lupus erythematosus (inkludert betennelser i hud, hjerte, lunge, ledd og andre organer),

- søvnforstyrrelser,
- impotens,
- betennelser.

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer):

- leukemi (kreft som påvirker blod og benmarg),
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk,
- multippel sklerose,
- nerveforstyrrelser (som betennelse på synsnerven i øyet 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 tarmen,
- hepatitt,
- reaktivering av hepatitt B,
- autoimmun hepatitt (leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunforsvar),
- betennelse i blodkarene i huden,
- Stevens-Johnson syndrom (tidlige symptomer inkludert diffus følelse av ubehag og tretthet, feber, hodepine og utslett),
- ansiktsødem 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 (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelig data):

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig),
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft),
- leversvikt,
- forverring av en tilstand kalt dermatomyositt (forekommer som hudutslett ledsaget med muskelsvakhet).

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,
- økte leverenzymmer.

Vanlige (kan forekomme hos opp til 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 opp til 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, 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 Cyltezo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten/blisteret/esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Den ferdigfylte sprøyten oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Alternativ oppbevaring:

Ved behov (for eksempel når du er på reise) kan en enkelt Cyltezo ferdigfylt sprøyte oppbevares ved romtemperatur (opp til 25 °C) i en periode på maksimum 14 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur **må sprøyten brukes innen 14 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 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 Cyltezo

Virkestoffet er adalimumab.

Hjelpestoffer er natriumacetatdihydrat, konsentrert eddiksyre, trehalosedihydrat, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Cyltezo ser ut og innholdet i pakningen

Cyltezo 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske) i ferdigfylt sprøyte er tilgjengelig som en klar til svakt opaliserende 0,8 ml steril oppløsning av 40 mg adalimumab.

Cyltezo ferdigfylt sprøyte er laget av glass. Hver pakke inneholder 1, 2, 4 eller 6 ferdigfylte sprøyter for pasientbruk sammen med henholdsvis 2, 2, 4 eller 6 injeksjonstørk. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Cyltezo kan være tilgjengelig som ferdigfylt sprøyte og/eller ferdigfylt penn.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Tilvirker

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Tyskland

Utgått markedsføringstillatelse

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.

Andre informasjonskilder

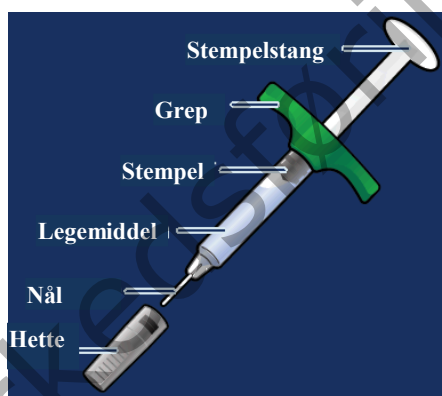
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

7. Bruksanvisning

- Følgende instruksjoner forklarer hvordan du setter en subkutan injeksjon med Cyltezo på deg selv ved bruk av den ferdigfylte sprøyten. Les først alle instruksjonene nøye og følg dem så trinn for trinn.
- Legen din, sykepleier eller farmasøyt på apotek vil forklare deg hvordan du skal injisere på deg selv.
- **IKKE** forsøk å injisere på deg selv før du er sikker på at du forstår hvordan du skal forberede og sette injeksjonen.
- Etter tilstrekkelig opplæring kan injeksjonen settes av deg selv eller en annen person, for eksempel et familiemedlem eller en venn.
- Bruk hver ferdigfylte sprøyte kun til én injeksjon.
- Oppbevares utilgjengelig for barn.

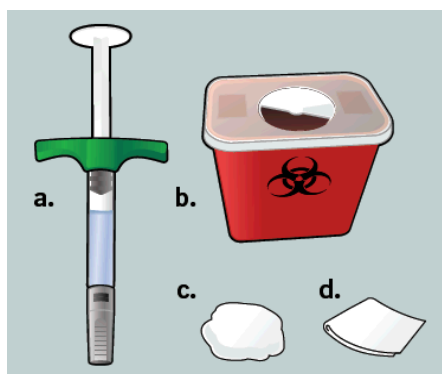
Cyltezo ferdigfylt sprøyte.

Cyltezo ferdigfylt sprøyte er en engangssprøyte som leverer en forhåndsinnstilt dose med legemiddel.



-
- **IKKE** fjern hetten før rett før injeksjonen (trinn 6).

1) Legg frem det du trenger



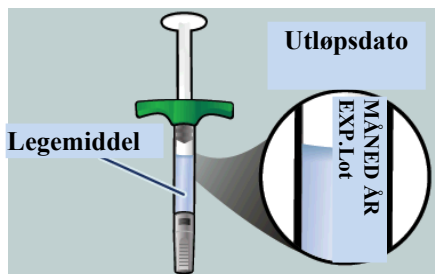
Legg frem det du trenger på et **rent, flatt underlag**:

- Én Cyltezo ferdigfylt sprøyte, fra kjøleskap. **Vent i 30 minutter** slik at legemidlet kan tempereres. Det kan være ubehagelig å injisere kaldt legemiddel.
- Beholder for skarpe gjenstander (medfølger ikke)

- c. Bomullsdott eller gasbind (medfølger ikke)
- d. Injeksjonstørk

Hvis du ikke har alt utstyret som er listet opp over, skal du kontakte apoteket før du fortsetter.

2) Inspiser den ferdigfylte sprøyten



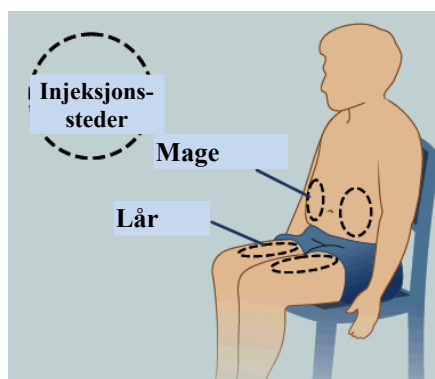
- Inspiser Cyltezo ferdigfylt sprøyte, legemiddel og utløpsdato.
- Det er normalt å se en luftboble. Luftboblen trenger ikke å fjernes før injisering.
- **IKKE** bruk den ferdigfylte sprøyten hvis:
 - Utløpsdatoen på den ferdigfylte sprøyten eller esken er passert
 - Legemidlet er uklart, misfarget, frosset eller inneholder flak eller partikler
 - Den ferdigfylte sprøyten ser ut til å være sprukket, skadet eller lekker
 - Den ferdigfylte sprøyten har allerede vært brukt
 - Den ferdigfylte sprøyten har ligget i direkte lys

3) Vask hendene



- Vask hendene med såpe og vann, og tørk dem helt.

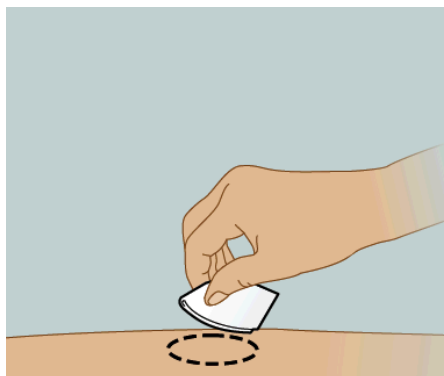
4) Velg injeksjonssted



- Velg et område **øverst på lårene eller magen** (minst 5 centimeter fra navlen).
- Velg et nytt sted hver gang du injiserer, minst 2,5 centimeter fra et tidligere sted.

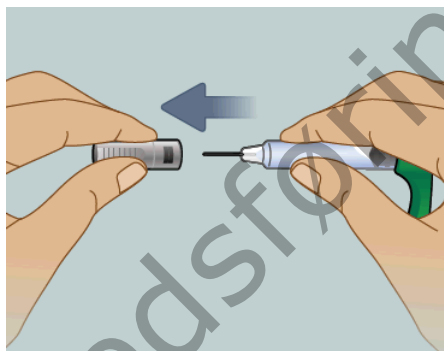
- Ikke velg ømfintlige områder eller områder med blåmerker eller arr.
- Ikke injiser gjennom klær.

5) Rengjør injeksjonsstedet



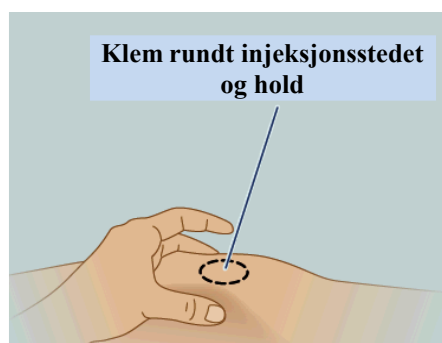
- Bruk et injeksjonstørk til å rengjøre det valgte injeksjonsstedet.
- Ikke berør dette området igjen før injisering.

6) Fjern hetten



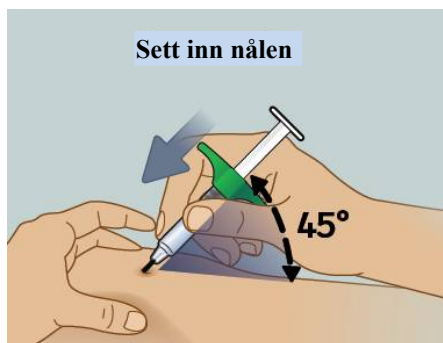
- Fjern forsiktig hetten ved å dra den rett av. Ikke berør nålen eller la nålen berøre noe.
- Kast hetten i beholderen for skarpe gjenstander.
- Ikke prøv å sette hetten tilbake på nålen.

7) Klem sammen huden



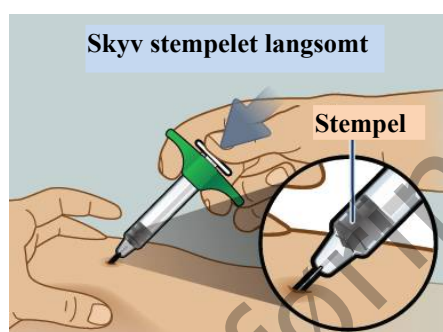
- Klem forsiktig huden rundt det rengjorte injeksjonsstedet og hold godt. Du skal injisere i dette hevede hudområdet.

8) Sett inn nålen



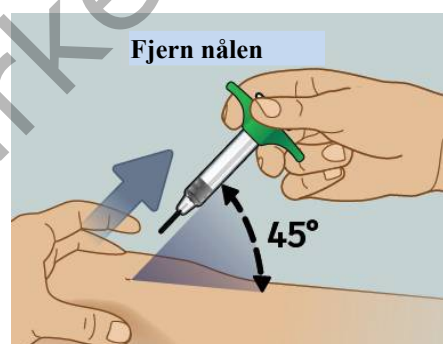
- Hold sprøyten i en ca. 45 graders vinkel mot injeksjonsstedet, og sett nålen inn i huden med en rask, jevn bevegelse.

9) Injiser legemidlet

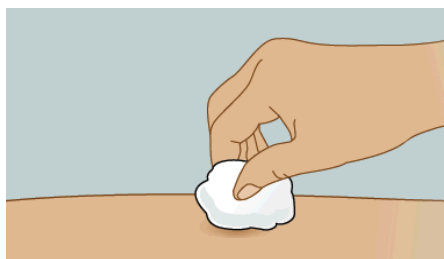


- Bruk tommelen til å skyve stempelet langsomt ned til alt legemidlet er levert. Stempelet skal nå bunnen av sprøyten.

10) Fjern nålen fra huden



- Fjern nålen fra huden i same vinkel som du satte den inn (45 graders vinkel).
- Ikke berør nålen.
- Trykk om nødvendig bomullsdotten eller gasbindet mot injeksjonsstedet for å stoppe eventuell blødning.
- Ikke gni injeksjonsstedet.



11) Kast den ferdigfylte sprøyten



- Kast Cyltezo ferdigfylt sprøyte i beholderen for skarpe gjenstander.
- Ikke gjenbruk en ferdigfylt sprøyte.
- Oppbevar alltid beholderen for skarpe gjenstander utilgjengelig for barn.
- **IKKE** kast (kasser) ferdigfylte sprøyter i husholdningsavfallet.

Hvis noe går galt med injeksjonen, skal du ikke bruke en annen Cyltezo ferdigfylt sprøyte.
Kontakt helsepersonell.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Cyltezo 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn adalimumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

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 Cyltezo og ved behandling med Cyltezo. Ha dette pasientkortet på deg.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- 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 Cyltezo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Cyltezo
3. Hvordan du bruker Cyltezo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Cyltezo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Bruksanvisning

1. Hva Cyltezo er og hva det brukes mot

Cyltezo inneholder virkestoffet adalimumab, et legemiddel som virker på kroppens immunsystem.

Cyltezo brukes til behandling av betennelsessykdommene som er beskrevet nedenfor:

- Revmatoid artritt,
- Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt,
- Entesittrelatert artritt,
- Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt),
- Aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt,
- Psoriasisartritt,
- Psoriasis,
- Hidrosadenitt,
- Crohns sykdom,
- Ulcerøs kolitt og
- Ikke-infeksiøs uveitt

Virkestoffet i Cyltezo, adalimumab, er et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som binder seg til et spesifikt mål.

Målet til adalimumab er et protein kalt tumornekrosefaktor (TNF-alfa), som finnes i økte mengder ved betennelsessykdommene som er listet opp ovenfor. Ved å binde seg til TNF-alfa, hemmer Cyltezo

betennelsesprosessen ved disse sykdommene.

Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Cyltezo brukes for 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 Cyltezo for å behandle din revmatoid artritt.

Cyltezo kan også brukes for å behandle alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt uten tidligere behandling med metotreksat.

Cyltezo kan bremse skadevirkninger av sykdommen på bindevev og ben i leddene og forbedre din fysiske funksjon.

Vanligvis brukes Cyltezo sammen med metotreksat. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet kan Cyltezo gis alene.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt er betennelsessykdommer i leddene, som vanligvis først oppstår i barndommen.

Cyltezo brukes for å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos barn og ungdom i alderen 2 til 17 år og entesittrelatert artritt hos barn og ungdom i alderen 6 til 17 år. Det kan hende pasienter først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil pasienter få Cyltezo for å behandle sin polyartikulære juvenile idiopatiske artritt eller entesittrelaterte 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.

Cyltezo brukes for å behandle Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt hos voksne. 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 Cyltezo for å redusere sykdomstegn og symptomer på sykdommen din.

Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene assosiert med psoriasis.

Cyltezo brukes for å behandle psoriasisartritt hos voksne. Cyltezo kan minske skade på brusk og ben i leddene som er forårsaket av sykdommen og forbedre fysisk funksjon.

Plakkpsoriasis hos voksne og barn

Plakkpsoriasis er en betennelsessykdom i huden 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 være forårsaket av problemer med kroppens immunsystem, som fører til økt produksjon av hudceller.

Cyltezo brukes til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne. Cyltezo brukes også

til behandling av alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom i alderen 4 til 17 år, hvor topikal behandling og lysbehandling ikke har virket godt nok eller ikke er egnet.

Hidrosadenitt hos voksne og ungdom

Hidrosadenitt (også kalt svettekjertelbetennelse) er en kronisk og ofte smertefull betennelsessykdom i huden. Symptomer kan være ømme knuter (klumper) og byller (abcesser) 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.

Cyltezo brukes for å behandle hidrosadenitt hos voksne og ungdom fra 12 år. Cyltezo 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 Cyltezo.

Crohns sykdom hos voksne og barn

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i fordøyelseskanalen.

Adalimumab brukes for å behandle Crohns sykdom hos voksne og barn i alderen 6 til 17 år. Hvis du har Crohns sykdom vil du først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Cyltezo for å redusere sykdomstegn og symptomer på din Crohns sykdom.

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tarmen.

Cyltezo brukes for å behandle ulcerøs kolitt hos voksne. Hvis du har ulcerøs kolitt vil du først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Cyltezo for å redusere sykdomstegn og symptomer på sykdommen din.

Ikke-infeksiøs uveitt hos voksne og barn

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet. Cyltezo virker ved å redusere denne betennelsen.

Cyltezo brukes for 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)

Denne betennelsen kan føre til nedsatt syn og/eller tilstedeværelse av ‘flytere’ i øyet (svarte prikker eller ujevne linjer som beveger seg på tvers av synsfeltet).

2. Hva du må vite før du bruker Cyltezo

Bruk ikke Cyltezo

- dersom du er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en kraftig infeksjon, inkludert tuberkulose (se “Advarsler og forsiktighetsregler”). Det er viktig at du informerer legen om du har symptomer på infeksjon, som for eksempel feber, sår, tretthet, problemer med tennene.
- 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

Rådfør deg med legen din eller apotek før du bruker Cyltezo.

Allergisk reaksjon

- Dersom du får allergiske reaksjoner med symptomer som tetthet eller piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å bruke Cyltezo, men kontakte legen umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.

Infeksjon

- Dersom du har en infeksjon, deriblant langtids- eller lokalisert infeksjon (for eksempel leggsår) må du snakke med legen før du begynner å bruke Cyltezo. Ta kontakt med legen hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Cyltezo. Denne risikoen kan være større hvis din lungefunksjon er nedsatt. Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterie, andre opportunistiske infeksjoner (uvanlige infeksjoner som forbindes med nedsatt immunsystem) og 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 avbryte behandlingen med Cyltezo midlertidig.

Tuberkulose

- Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med adalimumab, kommer legen til å undersøke om du har tegn eller symptomer på tuberkulose før Cyltezo-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk evaluering som vil inkludere din sykdomshistorie og 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 (vedvarende hoste, vekttap, sløvhets, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen må du fortelle legen om det straks.

Reise/gjentatt infeksjon

- Gi beskjed til legen om du bosetter deg eller reiser i områder hvor soppinfeksjoner som histoplasmosis, koksidioidomykose eller blastomykose er endemiske.
- Gi beskjed til legen om du tidligere har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.

Hepatitt B-virus

- Gi beskjed til legen din dersom du er bærer av hepatitt B-virus (HBV), dersom du har en aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror du kan være utsatt for å få HBV. Legen din bør teste deg for HBV. Cyltezo 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-infeksjon være livstruende.

Alder over 65 år

- Hvis du er over 65 år kan du være mer mottagelig for infeksjoner mens du blir behandlet med Cyltezo. Du og legen din bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens du blir

behandlet med Cyltezo. 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

- Hvis du skal opereres eller ha inngrep i tennene, skal du si fra til legen din at du bruker Cyltezo. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen midlertidig.

Demyeliniserende sykdom

- Dersom du har eller utvikler en demyeliniserende sykdom (en sykdom som angriper det isolerende laget rundt nervene, som multipel sklerose), vil legen avgjøre om du kan bruke Cyltezo. Gi beskjed til legen umiddelbart dersom du får symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller ben eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.

Vaksiner

- Enkelte vaksiner inneholder svekkede, men levende, typer bakterier eller virus som forårsaker sykdommer, og bør ikke tas under behandling med Cyltezo fordi de kan forårsake infeksjoner. Spør legen din før du tar vaksiner. Det anbefales at barn, hvis mulig, gis alle planlagte vaksinasjoner for sin alder før behandling med Cyltezo startes. Hvis du ble behandlet med Cyltezo 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 Cyltezo under graviditeten, slik at de kan vurdere når barnet ditt burde vaksineres.

Hjertesvikt

- Dersom du har lett hjertesvikt og du behandles med Cyltezo skal din hjertestatus overvåkes nøye av legen. Det er viktig at du orienterer legen om du har eller har hatt alvorlige hjertelidelser. Hvis du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (for eksempel tungpustethet, hovne føtter) skal du kontakte legen umiddelbart. Legen vil avgjøre om du skal fortsette med Cyltezo.

Feber, blåmerker, blødning eller blekhet

- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok av de blodlegemene som skal forhindre infeksjoner eller stoppe blødninger. Kontakt lege snarest hvis du får feber som ikke forsvinner, eller hvis du 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-alfa-blokkere. Personer med mer alvorlig revmatoid artritt som har hatt sykdommen i lang tid kan ha høyere risiko enn gjennomsnittet for å få lymfom (en type kreft som angriper lymfesystemet) og leukemi (en type kreft som angriper blod og benmarg). Hvis du tar Cyltezo, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man observert en spesiell 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 Cyltezo.
- I tillegg er tilfeller av ikke-melanom hudkreft sett hos pasienter som får adalimumab. Fortell legen din hvis nye områder med skadet hud viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende merker eller skadede områder forandrer seg.
- 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-alfa-blokkere. Dersom du har KOLS, eller du er storrøyker, skal du snakke med legen din om behandling med en TNF-alfa-blokker passer for deg.

Lupuslignende syndrom

- I sjeldne tilfeller kan behandling med Cyltezo føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

Barn og ungdom

- Vaksinasjoner: hvis mulig, bør barnet ditt være oppdatert i henhold til alle vaksinasjoner før Cyltezo brukes.
- Ikke gi Cyltezo til barn med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt under alderen 2 år.
- Ikke bruk den ferdigfylte pennen med 40 mg hvis andre doser enn 40 mg er anbefalt.

Andre legemidler og Cyltezo

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Cyltezo kan tas sammen med metotreksat eller visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske midler (sulfasalasin, hydroksylorokin, leflunomid samt gullpreparater til injeksjon), kortikosteroider eller smertestillende midler, deriblant ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Du må ikke ta Cyltezo sammen med legemidler som inneholder virkestoffet anakinra eller abatacept på grunn av økt risiko for alvorlig infeksjon. 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 Cyltezo.
- Rådfør deg med legen din før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Cyltezo 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 Cyltezo under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått Cyltezo.
- Cyltezo kan brukes under amming.
- Dersom du bruker Cyltezo 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 Cyltezo under graviditeten før spedbarnet vaksineres. For mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler».

Kjøring og bruk av maskiner

Cyltezo kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet (vertigo) og synsforstyrrelse kan oppstå etter injeksjon av Cyltezo.

Sprøytens nålehetten inneholder lateks

Innsiden av sprøytens hette (nålens beskyttelse) inneholder naturgummi (lateks). Dette kan gi alvorlige allergiske reaksjoner hos pasienter som er følsomme for lateks.

Cyltezo inneholder natrium

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

3. Hvordan du bruker Cyltezo

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

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 Cyltezo. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet, kan Cyltezo gis alene.

Hvis du har revmatoid artritt og ikke får behandling med metotreksat mens du behandles med Cyltezo, 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 fra 10 kg opptil 30 kg

Cyltezo er bare tilgjengelig som 40 mg ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn. Derfor er det ikke mulig å bruke Cyltezo hos barn som trenger mindre enn en hel 40 mg dose. Hvis en annen dose er nødvendig, skal andre adalimumab-produkter som gir andre doser brukes.

Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer

Anbefalt dose med Cyltezo er 40 mg annenhver uke.

Barn, ungdom og voksne med entesittrelatert artritt

Barn og ungdom over 6 år som veier fra 15 kg opptil 30 kg

Cyltezo er bare tilgjengelig som 40 mg ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn. Derfor er det ikke mulig å bruke Cyltezo hos barn som trenger mindre enn en hel 40 mg dose. Hvis en annen dose er nødvendig, skal andre adalimumab-produkter som gir andre doser brukes.

Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 30 kg eller mer

Anbefalt dose med Cyltezo 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 én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av Cyltezo så lenge som legen din har fortalt deg. Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke avhengig av din respons.

Barn og ungdom med plakkpsoriasis

Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier fra 15 kg opptil 30 kg

Cyltezo er bare tilgjengelig som 40 mg ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn. Derfor er det ikke mulig å bruke Cyltezo hos barn som trenger mindre enn en hel 40 mg dose. Hvis en annen dose er nødvendig, skal andre adalimumab-produkter som gir andre doser brukes.

Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer

Den anbefalte dosen av Cyltezo 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 én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av en dose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én 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 med Cyltezo er en dose på 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra en uke senere. Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom 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 én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke med oppstart to uker senere. Hvis det er behov for en raskere effekt, kan legen din forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere, og deretter 40 mg annenhver uke. Legen din kan øke doseringen 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

Cyltezo er bare tilgjengelig som 40 mg ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn. Derfor er det ikke mulig å bruke Cyltezo hos barn som trenger mindre enn en hel 40 mg dose. Hvis en annen dose er nødvendig, skal andre adalimumab-produkter som gir andre doser brukes.

Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier 40 kg eller mer

Den vanlige doseringen er 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) ved oppstart, 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 én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere.

Deretter er vanlig dosering 40 mg annenhver uke. Ditt barns lege kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke hvis denne dosen ikke virker godt nok.

Voksne med ulcerøs kolitt

Den vanlige Cyltezo-dosen for voksne pasienter med ulcerøs kolitt er 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller som to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager) ved uke 0 og 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag) ved uke 2, og deretter 40 mg annenhver uke. Hvis denne dosen ikke virker godt nok, kan legen din øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.

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 én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter én uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av Cyltezo så lenge som legen har fortalt deg.

Behandling med kortikosteroider eller andre legemidler som påvirker immunsystemet kan fortsette under behandling med Cyltezo ved ikke-infeksiøs uveitt. Cyltezo kan også gis alene.

Barn og ungdom over 2 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt

Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg

Cyltezo er bare tilgjengelig som 40 mg ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn. Derfor er det ikke mulig å bruke Cyltezo hos barn som trenger mindre enn en hel 40 mg dose. Hvis en annen dose er nødvendig, skal andre adalimumab-produkter som gir andre doser brukes.

Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer

Den vanlige dosen av Cyltezo 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.

Administrasjonsmåte og administrasjonsveier

Cyltezo administreres (gis) ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

Detaljerte instruksjoner om hvordan Cyltezo injiseres er gitt i avsnitt 7 «Bruksanvisning».

Dersom du tar for mye av Cyltezo

Dersom du ved et uhell har tatt Cyltezo oftere enn du skal, bør du oppsøke legen eller farmasøyt på apotek og forklare at du har tatt for mye. Ta alltid med deg ytteremballasjen for legemidlet, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Cyltezo

Dersom du har glemt å ta Cyltezo, 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 Cyltezo

Beslutningen om å avbryte behandling med Cyltezo bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake etter at du har stoppet behandlingen.

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 4 måneder eller mer etter siste injeksjon med Cyltezo.

Søk medisinsk hjelp 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 så raskt som mulig dersom du merker noe av dette:

- tegn på infeksjoner, som feber, uvelhet, sår, tannproblemer, svie ved vannlating,
- følelse av svakhet eller tretthet,
- hoste,
- prikking,
- nummenhet,
- dobbeltsyn,
- svakhet i armer eller bein,
- en kul eller åpent sår som ikke gror,
- tegn og symptomer på blodsykdommer som for eksempel vedvarende feber, blåmerker, blødninger, blekhet.

Symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkningene 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,
- smerter i buken (magen),
- kvalme og oppkast,
- utslett,
- smerter i muskler.

Vanlige (kan forekomme hos opp til 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),
- øreinfeksjon,
- munninfeksjon (inkludert tanninfeksjoner og forkjølelssår),
- infeksjoner i forplantningskanal,
- urinveisinfeksjon,
- soppinfeksjon,
- 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,
- svimmelhet (følelse av at rommet snurrer rundt),
- følelse av at hjertet slår raskt,
- høyt blodtrykk,
- rødme,
- blodansamling (hematom),
- hoste,
- astma,
- kortpustethet,
- 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 (oppbygning av væske i kroppen som fører til hevelse i det angrepne vevet),
- feber,
- reduksjon i blodplater som øker risiko for blødning eller blåmerke,
- svekket tilheling.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- opportunistiske infeksjoner (inkludert tuberkulose og andre infeksjoner som oppstår når motstand mot sykdommer er redusert),
- nevrologiske sykdommer (inkludert hjernehinnebetennelse),
- øyebetennelser,
- bakterieinfeksjoner,
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen),
- kreft,
- inkludert kreft i lymfesystemet (lymfom) og
- melanom (en type hudkreft),
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vanligvis som en tilstand som kalles sarkoidose),
- vaskulitt (betennelse i blodårene),
- skjelving,
- neuropati (nerveskade),
- slag,
- 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),
- plevravæske (unormal samling av væske i lungesekken),
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg,
- svelgeproblemer,

- opphovnet ansikt,
- betennelse i gallebære, gallestein,
- fettlever (opphopning av fett i leverceller),
- nattesvette,
- arrdannelse,
- unormal muskeltap,
- systemisk lupus erythematosus (inkludert betennelser i hud, hjerte, lunge, ledd og andre organer),
- søvnforstyrrelser,
- impotens,
- betennelser.

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer):

- leukemi (kreft som påvirker blod og benmarg),
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk,
- multippel sklerose,
- nerveforstyrrelser (som betennelse på synsnerven i øyet 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 tarmen,
- hepatitt,
- reaktivering av hepatitt B,
- autoimmun hepatitt (leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunforsvar),
- betennelse i blodkarene i huden,
- Stevens-Johnson syndrom (tidlige symptomer inkludert diffus følelse av ubehag og tretthet, feber, hodepine og utslett),
- ansiktsødem 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 (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelig data):

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig),
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft),
- leversvikt,
- forverring av en tilstand kalt dermatomyositt (forekommer som hudutslett ledsaget med muskelsvakhet).

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,
- økte leverenzymmer.

Vanlige (kan forekomme hos opp til 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 opp til 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, 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 Cyltezo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten/blisteret/esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Den ferdigfylte pennen oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Alternativ oppbevaring:

Ved behov (for eksempel når du er på reise) kan en enkelt Cyltezo ferdigfylt penn oppbevares ved romtemperatur (opp til 25 °C) i en periode på maksimum 14 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur **må pennen brukes innen 14 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 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 Cyltezo

Virkestoffet er adalimumab.

Hjelpestoffer er natriumacetatdihydrat, konsentrert eddiksyre, trehalosedihydrat, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Cyltezo ser ut og innholdet i pakningen

Cyltezo 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske) i ferdigfylt penn er tilgjengelig som en klar til svakt opaliserende 0,8 ml steril oppløsning av 40 mg adalimumab.

Cyltezo ferdigfylt penn er en hvit- og grønnfarget penn med grå hette til engangsbruk, som inneholder en glassprøyte med Cyltezo. Det er et vindu på hver side av pennen, og gjennom dette kan du se

Cyltezo-oppløsningen inne i sprøyten.

Cyltezo ferdigfylt penn er tilgjengelig i pakninger som inneholder 1, 2, 4 og 6 ferdigfylte penner. Pakningen med 1 ferdigfylt penn leveres med 2 injeksjonstørk (1 i reserve). For pakningene med 2, 4 og 6 ferdigfylte penner leveres hver ferdigfylt penn med 1 injeksjonstørk. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Cyltezo kan være tilgjengelig som ferdigfylt sprøyte og/eller ferdigfylt penn.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Tilvirker

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.

Andre informasjonskilder

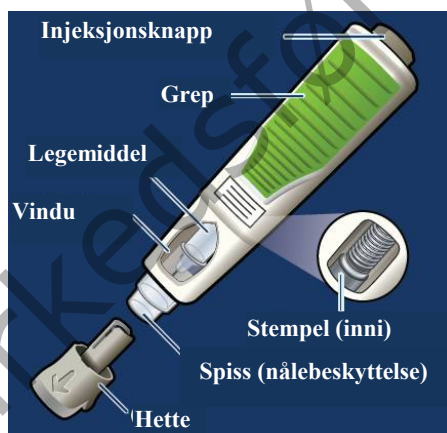
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

7. Bruksanvisning

- Følgende instruksjoner forklarer hvordan du setter en subkutan injeksjon med Cyltezo på deg selv ved bruk av den ferdigfylte pennen. Les først alle instruksjonene nøye og følg dem så trinn for trinn.
- Legen din, sykepleier eller farmasøyt på apotek vil forklare deg hvordan du skal injisere på deg selv.
- **IKKE** forsøk å injisere på deg selv før du er sikker på at du forstår hvordan du skal forberede og sette injeksjonen.
- Etter tilstrekkelig opplæring kan injeksjonen settes av deg selv eller en annen person, for eksempel et familiemedlem eller en venn.
- Bruk hver ferdigfylte penn kun til én injeksjon.
- Oppbevares utilgjengelig for barn.

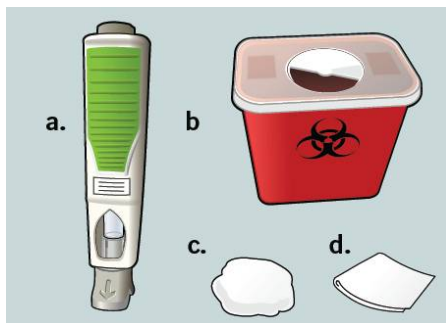
Cyltezo ferdigfylt penn.

Cyltezo ferdigfylt penn er en ferdigfylt penn til engangsbruk som leverer en forhåndsinnstilt dose med legemiddel.



- **IKKE** fjern hetten før rett før injeksjonen (trinn 6).

1) Legg frem det du trenger



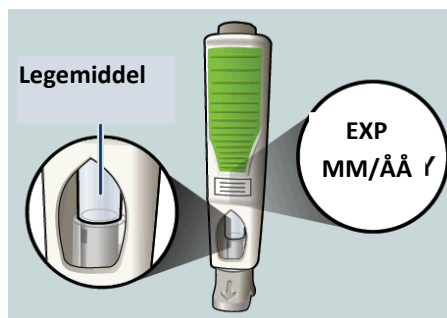
Legg frem det du trenger på et **rent, flatt underlag**:

- En Cyltezo ferdigfylt penn, fra kjøleskap. **Vent i 30 minutter** slik at legemidlet kan tempereres. Det kan være ubehagelig å injisere kaldt legemiddel.

- b. Beholder for skarpe gjenstander (medfølger ikke)
- c. Bomullsdott eller gasbind (medfølger ikke)
- d. Injeksjonstørk

Hvis du ikke har alt utstyret som er listet opp over, skal du kontakte apoteket før du fortsetter.

2) Inspiser pennen



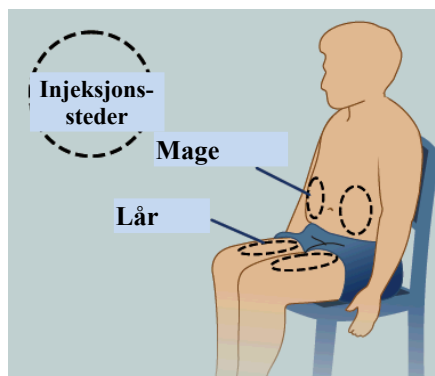
- Inspiser Cyltezo penn, legemiddel og utløpsdato.
- Det er normalt å se en eller flere bobler i legemidlet.
- **IKKE** bruk Cyltezo penn hvis:
 - Utløpsdatoen på pennen eller esken er passert
 - Legemidlet er uklart, misfarget, frosset eller inneholder flak eller partikler
 - Pennen ser ut til å være sprukket, skadet eller lekker
 - Pennen har allerede vært brukt
 - Pennen har falt ned
 - Pennen har ligget i direkte lys

3) Vask hendene



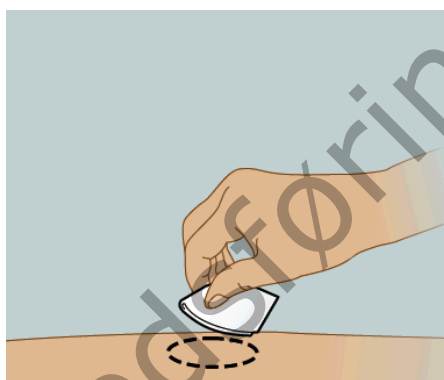
- Vask hendene med såpe og vann, og tørk dem helt.

4) Velg injeksjonssted



- Velg et område **øverst på lårene eller magen** (minst 5 centimeter fra navlen).
- Velg et nytt sted hver gang du injiserer, minst 2,5 centimeter fra et tidligere sted.
- Ikke velg ømfintlige områder eller områder med blåmerker eller arr.
- Ikke injiser gjennom klær.

5) Rengjør injeksjonsstedet



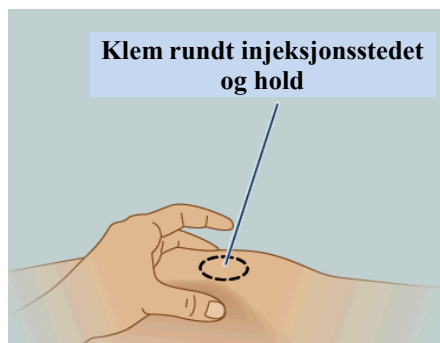
- Bruk et injeksjonstørk til å rengjøre det valgte injeksjonsstedet.
- Ikke berør dette området igjen før injisering.

6) Fjern hetten



- Fjern hetten ved å dra den rett av pennen. Ikke vri hetten. Hvis du gjør det, kan det skade nålen.
- Kast hetten i beholderen for skarpe gjenstander.

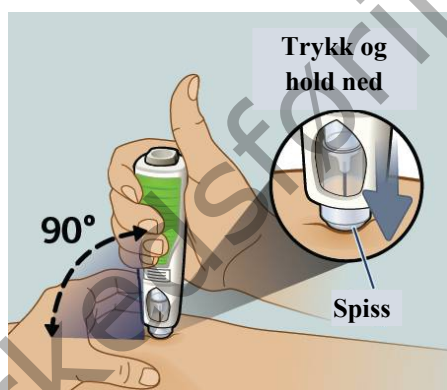
7) Klem sammen huden



- Klem forsiktig huden rundt det rengjorte injeksjonsstedet og hold godt. Du skal injisere i dette hevede hudområdet.
- Før du injiserer, må du lese trinn 8 A–C for å lære hvordan du administrerer dosen på riktig måte.

8) Før du injiserer, må du lese trinn A–C for å lære hvordan du administrerer dosen på riktig måte.

A. Klargjør for å administrere dosen



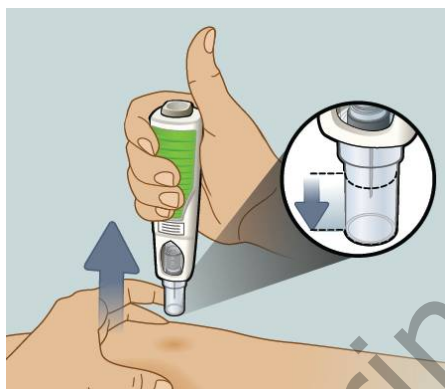
- Hold pennen rett opp fra injeksjonsstedet (i 90 graders vinkel). Prøv å ikke dekke vinduet med hånden.
- Trykk spissen bestemt mot det sammenklemte injeksjonsstedet. Injeksjonsknappen vil låses opp og være klar til bruk.

B. Administrer dosen

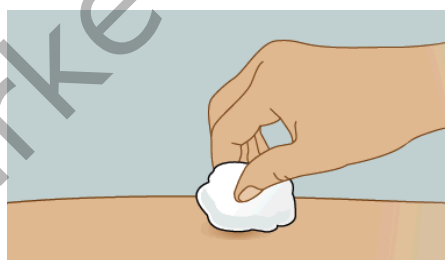


- Administrer **hele dosen**:
 - Trykk én gang på injeksjonsknappen (du skal høre et “klikk” som angir starten på injeksjonen), og hold pennen godt trykket mot huden mens du **teller sakte til 10**.
 - Ikke fjern pennen under injeksjonen.
- Før du fjerner pennen fra huden, må du sikre at hele dosen ble levert ved å passe på at stempelet (ses i vinduet) har nådd bunnen av pennen.

C. Fjern pennen



- Løft pennen rett opp fra huden. Nålebeskyttelsen på spissen vil automatisk gå ned slik at den dekker nålen.
- Trykk om nødvendig bomullsdotten eller gasbindet mot injeksjonsstedet for å stoppe eventuell blødning.
- Ikke gni injeksjonsstedet.



9) Kast pennen



- Ikke prøv å gjenbruke Cyltezo pennen.

- Kast hele Cyltezo pennen i beholderen for skarpe gjenstander.
- Oppbevar alltid beholderen for skarpe gjenstander utilgjengelig for barn.

Hvis noe går galt med injeksjonen, skal du ikke bruke en annen Cyltezo penn. Kontakt helsepersonell.

Utgått markedsføringstillatelse