

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

▼ 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

Halimatoz 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Halimatoz 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Halimatoz 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Halimatoz 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte:

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

Halimatoz 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte:

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

Halimatoz 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn:

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

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)

Klar til lett melkeaktig, fargeløs til svakt gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Revmatoid artritt

Halimatoz i kombinasjon med metotreksat er indisert til:

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

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

Gitt i kombinasjon med metotreksat har adalimumab vist seg å redusere progresjonshastigheten av den strukturelle leddskaden, målt ved røntgenundersøkelser, og å forbedre den fysiske funksjon.

Juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Halimatoz i kombinasjon med metotreksat er indisert til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos pasienter over 2 år, som har respondert utilstrekkelig på et eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD-er). Halimatoz 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

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

Aksial spondylartritt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

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

Aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Halimatoz er indisert til behandling av voksne med alvorlig aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, men med objektive tegn på inflammasjon vist ved økt CRP og/eller MR, som har respondert utilstrekkelig eller er intolerante overfor ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler.

Psoriasisartritt

Halimatoz 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

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

Pediatrik plakkpsoriasis

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

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

Crohns sykdom

Halimatoz 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.

Pediatrik Crohns sykdom

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

Ulcerøs kolitt

Halimatoz 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

Halimatoz er indisert til behandling av ikke-infeksiøs intermediaer uveitt, bakre uveitt 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.

Pediatrik uveitt

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

Etter opplæring i injeksjonsteknikk kan pasientene selv injisere Halimatoz dersom legen mener det er forsvarlig, og med nødvendig medisinsk oppfølging.

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

Dosering

Revmatoid artritt

Anbefalt dose av Halimatoz 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 Halimatoz.

Glukokortikoider, salisylater, ikke-steroide antiinflammatoriske midler eller smertestillende midler kan fortsatt gis under behandling med Halimatoz. Når det gjelder kombinasjon med andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler enn metotreksat, se pkt. 4.4 og 5.1.

Ved monoterapi kan noen pasienter som opplever en reduksjon i respons på Halimatoz 40 mg annenhver uke, ha nytte av en økning i dosering til 40 mg adalimumab hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Tilgjengelige 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 tyder på at reintroduksjon av adalimumab etter et opphold på 70 dager eller lenger, førte til samme størrelsesorden av klinisk respons og lignende sikkerhetsprofil som før oppholdet.

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt og psoriasisartritt

Anbefalt dose av Halimatoz til pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt og psoriasisartritt er en enkelt dose 40 mg adalimumab gitt som subkutan injeksjon annenhver uke.

Tilgjengelige 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 Halimatoz 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 Halimatoz 40 mg annenhver uke ha nytte av en økning i dosering til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. Nytt og risiko ved fortsatt ukentlig behandling med 40 mg eller 80 mg annenhver uke bør revurderes nøye hos en pasient med en utilstrekkelig respons etter økningen i dosering (se pkt 5.1). Dersom tilstrekkelig respons oppnås med 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke, kan doseringen deretter reduseres til 40 mg annenhver uke.

Hidradenitis suppurativa

Anbefalt dosering av Halimatoz hos voksne pasienter med hidradenitis suppurativa (HS) er 160 mg initialt 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 (gitt som to 40 mg injeksjoner i løpet av en dag). To uker senere (dag 29) fortsettes behandlingen med doser 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 Halimatoz om nødvendig. Det anbefales at pasienten bruker en topikal antiseptisk vask på sine HS-sår daglig under behandling med Halimatoz.

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

Skulle det være nødvendig å avbryte behandlingen, kan ukentlig behandling med 40 mg Halimatoz 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 Halimatoz hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom er 80 mg initialt (ved uke 0) etterfulgt av 40 mg ved uke 2. Dersom det er behov for en raskere behandlingsrespons, kan et regime med 160 mg ved uke 0 (gitt som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller to 40 mg injeksjoner per dag på to påfølgende dager), og 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 Halimatoz og sykdomstegn og symptomer kommer tilbake, kan Halimatoz reintroduseres. Det er lite erfaring med reintroduksjon av Halimatoz 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 Halimatoz 40 mg annenhver uke kan ha nytte av en økning i dosering til 40 mg Halimatoz 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. Fortsettelse av behandling bør overveies nøye hos pasienter som ikke responderer i løpet av denne tiden.

Ulcerøs kolitt

Anbefalt induksjonsregime med Halimatoz hos voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt er 160 mg ved uke 0 (gitt som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller to 40 mg injeksjoner per dag på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg ved uke 2 (gitt som to 40 mg injeksjoner på en dag). Etter induksjon er anbefalt dose 40 mg annenhver uke via subkutan injeksjon.

I løpet av vedlikeholdsbehandling kan kortikosteroider gradvis seponeres i henhold til kliniske retningslinjer.

Enkelte pasienter som opplever en reduksjon i respons på Halimatoz 40 mg annenhver uke kan ha nytte av en økning i dosering til 40 mg Halimatoz hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Tilgjengelige data antyder at klinisk respons vanligvis oppnås vanligvis innen 2-8 ukers behandling. Behandling med Halimatoz bør ikke fortsette hos pasienter som ikke responderer i løpet av denne tiden.

Uveitt

Anbefalt startdose av Halimatoz 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 Halimatoz kan startes i kombinasjon med kortikosteroider og/eller med andre ikke-biologiske immunmodulerende midler. To uker etter oppstart av behandling med Halimatoz 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.

Pediatrik populasjon

Juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt fra 2 års alder

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

Tabell 1. Halimatozdosering for pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Kroppsvekt	Dosering
10 kg til < 30 kg	20 mg annenhver uke
≥ 30 kg	40 mg annenhver uke

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

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

Entesittrelatert artritt

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

Tabell 2. Halimatozdosering for pasienter med entesittrelatert artritt

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

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

Pediatrik plakkpsoriasis

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

Tabell 3. Halimatozdosering for pediatriske pasienter med plakkpsoriasis

Kroppsvekt	Dosering
15 kg til < 30 kg	Startdose på 20 mg etterfulgt av 20 mg etter en uke, og deretter 20 mg annenhver uke
≥ 30 kg	Startdose på 40 mg etterfulgt av 40 mg etter en uke, og deretter 40 mg annenhver uke

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

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

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

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

Hidradenitis suppurativa hos ungdom (over 12 år, kroppsvekt på minst 30 kg)

Det finnes ingen kliniske studier med adalimumab hos ungdom med HS. Doseringen av adalimumab hos disse pasientene har blitt bestemt fra farmakokinetisk modellering og simulering (se pkt. 5.2).

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

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

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 Halimatoz startes igjen etter behov.

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

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

Pediatrisk Crohns sykdom

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

Tabell 4. Halimatozdosering for pediatriske pasienter med Crohns sykdom

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

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

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

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

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

Pediatrisk uveitt

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

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

Tabell 5. Halimatozdosering for pediatriske pasienter med uveitt

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

Når behandling med Halimatoz 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 Halimatoz hos barn under 2 år ved denne indikasjonen.

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

Pediatrik ulcerøs kolitt

Sikkerhet og effekt av adalimumab hos barn i alderen 4 til 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 i den pediatriske populasjonen ved indikasjonene ankyloserende spondylitt og psoriasisartritt.

Administrasjonsmåte

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

Adalimumab er tilgjengelig i andre styrker og formuleringer.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) 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 forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infeksjoner

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

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

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

Alle pasienter må vurderes med henblikk på både aktiv eller inaktiv ('latent') tuberkuløs infeksjon før behandling med Halimatoz 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. tuberkulinhudprøve 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 tuberkulinhudprøve, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller har immunsvikt.

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

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

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

Hvis latent tuberkulose er diagnostisert, må passende profylaktisk behandling av tuberkulose startes før behandling med Halimatoz begynner, og i samsvar med lokale retningslinjer.

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

Tilfeller av reaktivert tuberkulose har forekommet hos pasienter behandlet med adalimumab til tross for profylaktisk behandling av tuberkulose. 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 Halimatoz.

Andre opportunistiske infeksjoner

Oppportunistiske 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 Halimatoz avbrytes omgående. Diagnostisering og håndtering av empirisk behandling med antimykotika hos disse pasientene bør skje i samråd med

en lege som har erfaring med å behandle pasienter med invasive soppinfeksjoner.

Reaktivering av hepatitt B

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

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

Nevrologiske hendelser

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

Immunsuppresjon

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

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

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

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

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

Alle pasienter, særlig de med en tidligere omfattende immunsuppressiv terapi eller psoriasispatienter med en tidligere PUVA-behandling bør undersøkes for tilstedeværelse av ikke-melanom hudkreft før og under behandling med Halimatoz. 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, og hos pasienter som pga. storryking har økt risiko for malignitet.

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

Hematologiske reaksjoner

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

Vaksinasjoner

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

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

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

Autoimmun aktivitet

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

Samtidig bruk av biologiske DMARD-er 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 toksisiteter. Kombinasjonen av adalimumab og anakinra anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av adalimumab med andre biologiske DMARD-er (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 Halimatoz skal følges nøye opp med tanke på infeksjoner, og nødvendige tiltak må iverksettes. Det er begrenset erfaring med hensyn til sikkerhet hos pasienter som får artroplastikk mens de behandles med adalimumab.

Tynntarmobstruksjon

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

Eldre

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

Pediatrik populasjon

Se Vaksinasjoner over.

Natriuminnhold

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 adalimumab og anakinra er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 "Samtidig bruk av biologiske DMARD-er eller TNF-antagonister").

Kombinasjonen av adalimumab og abatacept er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 "Samtidig bruk av biologiske DMARD-er 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 Halimatoz-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 én 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, embryotoksisitet eller teratogenisitet. Prekliniske data vedrørende postnatal toksisitet på grunn av adalimumab er ikke tilgjengelige (se pkt. 5.3).

På grunn av hemming av TNF 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 adalimumab intrauterint anbefales ikke før 5 måneder etter morens siste injeksjon med adalimumab under graviditeten.

Amming

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

Halimatoz kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vertigo og svekket syn kan oppstå etter administrering av Halimatoz, 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, hidradenittis suppurativa og uveitt. De pivotale kontrollerte studiene inkluderer 6089 pasienter som ble behandlet med adalimumab og 3801 pasienter som fikk placebo eller aktiv kontroll i løpet av kontrollperioden.

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

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

Alvorlige bivirkninger er rapportert for adalimumab. TNF-antagonister som adalimumab påvirker immunsystemet og bruk av dem kan påvirke kroppens forsvar mot infeksjon og kreft.

Fatale og livstruende infeksjoner (inklusive sepsis, opportunistiske infeksjoner og TB), HBV-reaktivering og forskjellige maligniteter (inklusive leukemi, lymfom og HSTCL) er også rapportert ved bruk av adalimumab.

Alvorlige hematologiske, neurologiske 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.

Pediatrik populasjon

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

Bivirkningstabell

Følgende liste av bivirkninger er basert på erfaring fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring og er vist i henhold til organklasser og forekomst i tabell 6 nedenfor: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Den høyeste frekvens som er sett blant de forskjellige indikasjonene er inkludert.

Dersom det finnes ytterligere informasjon et annet sted i pkt. 4.3, 4.4. og 4.8, merkes dette med en stjerne (*) i organklasser-kolonnen.

**Tabell 6
Bivirkninger**

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer*	Svært vanlige	Luftveisinfeksjon (inkludert nedre og øvre luftveisinfeksjon, pneumoni, sinusitt, faryngitt, nasofaryngitt og herpesvirus pneumoni)
	Vanlige	Systemiske infeksjoner (inkludert sepsis, 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, histoplamoser 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 skjoldbruskkjerte), melanom**
	Sjeldne	Leukemi ¹⁾
	Ikke kjent	Hepatosplenisk T-cellelymfom ¹⁾ , merkelcellekarsinom (nevroendokrint karsinom i huden) ¹⁾ Kaposi sarkom

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Leukopeni (inkludert nøytropeni og agranulocytose), anemi
	Vanlige	Leukocytose, trombocytopeni
	Mindre vanlige	Idiopatisk trombocytopenisk purpura
	Sjeldne	Pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet*	Vanlige	Hypersensitivitet, allergier (inkludert sesongbetenget 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	Multipel 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
	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, hydrothorax ¹⁾
	Sjeldne	Lungefibrose ¹⁾
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Abdominale smerter, kvalme og oppkast
	Vanlige	Gastrointestinal blødning, dyspepsi, refluksøsofagitt (GØRS), Sjøgrens syndrom
	Mindre vanlige	Pankreatitt, dysfagi, ansiktsødem
	Sjeldne	Intestinal perforasjon ¹⁾
Sykdommer i lever og galleveier*	Svært vanlige	Stigning i leverenzymmer
	Mindre vanlige	Kolecystitt og kolelittiasis, hepatisk steatose, forhøyet bilirubin
	Sjeldne	Hepatitt, reaktivering av hepatitt B ¹⁾ , autoimmun hepatitt ¹⁾
	Ikke kjent	Leversvikt ¹⁾
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett (inkludert eksfoliativt utslett)
	Vanlige	Forverring eller nytt tilfelle av psoriasis (inkludert palmoplantar pustuløs 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 og bindevev	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	Erekttil 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
Skader, forgiftninger og prosedyrerelaterte bivirkninger	Vanlige	Nedsatt tilhelning

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

** inkludert åpne oppfølgingsstudier

¹⁾ inkluderer data fra spontanrapportering

Hidradenitis suppurativa

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 infeksjoner, hvilket forekom sjeldent); tuberkulose (inkludert miliær og ekstrapulmonal lokalisasjon) og invasive opportunistiske infeksjoner (f.eks. disseminert eller ekstrapulmonal histoplasmose, blastomykose, koksidioidomykose, pneumocystose, candidiasis, aspergillose og listeriose). De fleste tilfellene av tuberkulose oppstod 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 plakkpsoriasis. Det ble ikke observert maligniteter hos 60 pediatriske pasienter med en eksponering på 58,4 pasientår under en adalimumab-studie 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, hidradenitis suppurativa, 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) av 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 var forekomsten (95 % konfidensintervall) av plateepitelkarsinom 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) av 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 oppfølgingsstudier, 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 av ikke-melanom hudkreft er ca. 9,6 per 1000 pasientår, og den observerte forekomsten av 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 av maligniteter ca. 2,7 per 1000 pasientår. De observerte forekomstene av 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 av revmatoid artritt. Blant pasienter med negative verdier ved baseline for antinukleære antistoff i disse studiene ble 11,9 % av pasientene som ble behandlet med adalimumab og 8,1 % av pasientene i kontrollgruppene angitt å ha positive verdier ved uke 24. To pasienter av de 3441 som ble behandlet med adalimumab i alle studiene av revmatoid artritt og psoriasisartritt utviklet kliniske tegn på nyutviklet lupuslignende syndrom. Pasientene ble bedre etter at behandlingen ble avbrutt. Ingen pasienter utviklet lupusnefritt eller symptomer i sentralnervesystemet.

Bivirkninger i lever og galleveier

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

I kontrollerte fase 3-studier med adalimumab hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 4 til 17 år og entesittrelatert artritt i alderen 6 til 17 år, oppstod stigninger i ALAT ≥ 3 x 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 ≥ 3 x 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 ≥ 3 x ULN hos 0,9 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 0,9 % av pasientene i kontrollgruppen.

I fase 3-studien med adalimumab hos pasienter med pediatrik Crohns sykdom som evaluerte effekt og sikkerhet av to kroppsvektjusterte vedlikeholdsdoseringer etter kroppsvektjustert induksjonsbehandling opp til 52 ukers behandling, oppstod stigninger i ALAT ≥ 3 x ULN hos 2,6 % (5/192) av pasientene hvor 4 av de fikk samtidig immunsuppressiv 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 ≥ 3 x ULN hos 1,8 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,8 % av pasientene i kontrollgruppen.

Ingen stigninger i ALAT ≥ 3 x ULN ble sett i fase 3-studier med adalimumab hos pediatrike pasienter med plakkpsoriasis.

I kontrollerte studier med adalimumab (startdoser på 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2, etterfulgt av 40 mg hver uke fra og med uke 4) hos pasienter med hidradenitis suppurativa med en kontrollperiode mellom 12 til 16 uker, oppstod stigninger i ALAT ≥ 3 x 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 pasientene behandlet med adalimumab og pasientene i kontrollgruppen, oppstod stigninger i ALAT ≥ 3 x 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 utprøvinger. Høyeste doseringsnivå som har vært undersøkt er multiple intravenøse doser på 10 mg/kg som er ca. 15 ganger større enn anbefalt dose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiva, tumornekrosefaktor alfa (TNF- α)-hemmere, ATC- kode: L04AB04

Halimatoz 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 leukocytmigrasjonen (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-reaktenter på inflammasjon (C-reaktivt protein (CRP) og senkningsreaksjon (SR)) og serumcytokiner (IL-6) sammenlignet med baseline. Serumnivåene til matriks-metalloproteinaser (MMP-1 og MMP-3) som forårsaker vevsremodelleringen ansvarlig for bruskødeleggelse avtok også etter administrasjon av adalimumab. Pasienter behandlet med adalimumab opplevde vanligvis en bedring av disse hematologiske tegnene på kronisk inflammasjon.

En rask reduksjon i CRP-nivå ble også observert hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt og hidradenitis suppurativa 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 ble evaluert hos mer enn 3000 pasienter i alle kliniske studier på revmatoid artritt. Effekt og sikkerhet av adalimumab ble utredet i fem randomiserte, dobbeltblinde og velkontrollerte studier. Enkelte pasienter fikk behandling som varte i inntil 120 måneder.

RA-studie I evaluerte 271 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var ≥ 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 alvorlig 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 hver annen 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 alvorlig 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 alvorlig aktiv revmatoid artritt og som var ≥ 18 år. Pasientene hadde enten aldri brukt sykdomsmodifiserende antirevmatiske midler eller de fortsatte med den revmatologiske behandlingen 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 (gjennomsnittlig sykdomsvarighet mindre enn 9 måneder), som ikke hadde fått metotreksat tidligere. Denne studien evaluerte effekten av kombinasjonsbehandling adalimumab 40 mg annenhver uke / metotreksat, adalimumab 40 mg annenhver uke som 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 oppfølgingsfase 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
(prosent 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	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 måneder	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 måneder	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 måneder	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 måneder	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 måneder	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

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

^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 eller 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, uforhetsindeks (HAQ) og CRP-verdier (mg/dl)). I RA-studie III vedvarte disse forbedringene frem til uke 52.

I den åpne oppfølgingsfasen 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 én 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 oppfølgingsfasen for RA-studie V ble ACR-responsrater vedlikeholdt i opptil 10 år. Av 542 pasienter randomisert til adalimumab 40 mg annenhver uke, fortsatte 170 pasienter med 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 ($DAS28 < 2,6$) 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-monoterapi ($p < 0,001$) og adalimumab-monoterapi ($p < 0,001$) når det gjaldt å oppnå en lettere sykdomstilstand for pasienter som nylig var diagnostisert med moderat til alvorlig revmatoid artritt. Responsen for de to monoterapiarmene var lik ($p = 0,447$). Av 342 pasienter opprinnelig randomisert til adalimumab-monoterapi eller adalimumab/metotreksat-kombinasjonsbehandling, som ble inkludert i den åpne oppfølgingsfasen, fullførte 171 pasienter 10 år med adalimumab-behandling. Blant disse ble 109 pasienter (63,7 %) rapportert 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 totale Sharp-scoren (TSS) og dens delkomponenter, erosjonsscoren og leddspaltenscoren. 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 oppfølgingsfasen 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 % konfidensintervall ^b)	p-verdi
Total Sharp-	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001
Erosjonsscor	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 X 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 baseline) 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 oppfølgingsfasen 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, adekvate og velkontrollerte studiene, som var et forhåndsspesifisert primærendepunkt ved uke 52 i RA-studie III. Alle doseringer/regimer for adalimumab i alle fire studier viste statistisk signifikant større forbedring i uførhetsindeksen til HAQ fra baseline 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 var forbedringen i uførhetsindeksen til HAQ og den fysiske delen av SF 36 større ($p < 0,001$) for kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat i forhold til metotreksat-monoterapi og adalimumab-monoterapi ved uke 52, noe som ble vedlikeholdt gjennom uke 104. Blant de 250 pasientene som fullførte den åpne oppfølgingsstudien, 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 juvenil idiopatisk artritt, som hadde en rekke med JIA-utbruddsfaktorer (oftest revmatoid-faktor negativ eller positiv polyartritt og forlenget oligoartritt).

pJIA-I

Sikkerhet og effekt til adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblind parallellgruppestudie hos 171 barn (4-17 år) med polyartikulær JIA. I den innledende fasen til den åpne 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 NSAID-er og/eller prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eller 10 mg/dag maksimum). I OL LI-fasen fikk alle pasienter 24 mg/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 baseline 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 på ≥ 30 % siden baseline i ≥ 3 av 6 pediatrik ACR-kjernekrterier, ≥ 2 aktive ledd og forbedring på > 30 % i maks. 1 av 6 kriterier. Etter 32 uker eller ved sykdomsoppbluss kunne pasientene inkluderes i den åpne oppfølgingsfasen (OLE) (tabell 12).

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 hos pasientene 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 i opptil seks år i OLE-fasen hos pasienter som fikk adalimumab gjennom hele studien. Totalt 19 pasienter, hvorav 11 var fra baseline-aldersgruppen 4 til 12 år og 8 var 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 Halimatoz til bruk i kombinasjon med metotreksat og til bruk som monoterapi hos pasienter som ikke kan bruke metotreksat (se pkt. 4.2).

pJIA-II

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en åpen multisenterstudie hos 32 barn (2 - < 4 år eller fra 4 år og oppover med kroppsvekt < 15 kg) med moderat til alvorlig aktiv polyartikulær JIA. Pasientene fikk 24 mg/m² kroppsoverflate (BSA) opptil maksimum 20 mg adalimumab annenhver uke som en enkeltdose via subkutan injeksjon i minst 24 uker. De fleste pasienter brukte metotreksat samtidig i løpet av studien, med færre rapporter om bruk av kortikosteroider eller NSAID-er.

Pediatrik ACR 30-respons var 93,5 % og 90,0 % ved henholdsvis uke 12 og uke 24 ved bruk av observerte data-tilnærmingen. Andelene av personer med pediatrik ACR 50/70/90 ved uke 12 og uke 24 var henholdsvis 90,3 % / 61,3 % / 38,7 % og 83,3 % / 73,3 % / 36,7%. 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, dobbeltblind 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 subkutan annenhver uke i opptil ytterligere 192 uker. Det primære endepunktet var den prosentvise endringen, fra baseline til uke 12, i antall aktive ledd med artritt (hevelse som ikke skyldes misdannelse, eller ledd med tap av

bevegelse pluss smerter og/eller ømhet), som ble oppnådd med gjennomsnittlig prosentvis nedgang på -62,6 % (median prosentvis endring -88,9%) hos pasienter i adalimumab-gruppen sammenlignet med -11,6% (median prosentvis endring -50,0%) hos pasienter i placebogruppen. Forbedring i antall aktive ledd med artritt ble opprettholdt til og med uke 156 for 26 av 31 (84 %) pasienter i adalimumab-gruppen som forble i den åpne perioden av studien. Selv om det ikke er statistisk signifikant, viste de fleste av pasientene klinisk bedring i sekundære endepunkter som antall områder med entesitt, antall ømme ledd, antall hovne ledd, pediatrik ACR 50-respons og pediatrik ACR 70-respons.

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 baseline), og som hadde respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi. 79 (20,1 %) av pasientene ble behandlet samtidig med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD-er), 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
Effektrespons 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 %***
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 ASessments 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 185 pasienter i en randomisert, 12 ukers dobbeltblind, placebokontrollert studie hos pasienter med aktiv nr-axSpA (gjennomsnittlig baseline score for sykdomsaktivitet [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 6,4 for pasienter behandlet med adalimumab og 6,5 for pasienter på placebo) som har hatt utilstrekkelig respons på eller intoleranse overfor ≥ 1 NSAIDs, eller en kontraindikasjon for NSAID-er.

33 (18 %) av pasientene ble samtidig behandlet med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler, og 146 (79%) av pasientene med NSAID-er ved baseline. Den dobbeltblinde perioden ble etterfulgt av en åpen behandlingsperiode hvor pasientene fikk adalimumab 40 mg annenhver uke subkutant i inntil ytterligere 144 uker. Resultatene ved uke 12 viste statistisk signifikant forbedring av sykdomstegn og symptomer på nr-axSpA hos pasienter behandlet med adalimumab sammenlignet med placebo (tabell 14).

Tabell 14

Effektrespons i placebokontrollert studie nr-axSpA I

Dobbeltblind 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 MR sakroilikallegg ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MR ryggrad ^{d,j}	-0,2	-1,8**

- a Assessment of 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 høysensitivt C-reaktivt protein (mg/l)
- g n=73 placebo og n=70 adalimumab

- ^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
ⁱ n=84 placebo og adalimumab
^j n=82 placebo og n=85 adalimumab
***, **, * statistisk signifikant ved $p < 0,001$, $< 0,01$ og $< 0,05$ for alle sammenligninger mellom adalimumab og placebo

I den åpne oppfølgingsstudien 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 MR av både sakroilialedd og ryggrad ble opprettholdt hos pasienter behandlet med adalimumab til og med henholdsvis uke 156 og uke 104.

Livskvalitet og fysisk funksjon

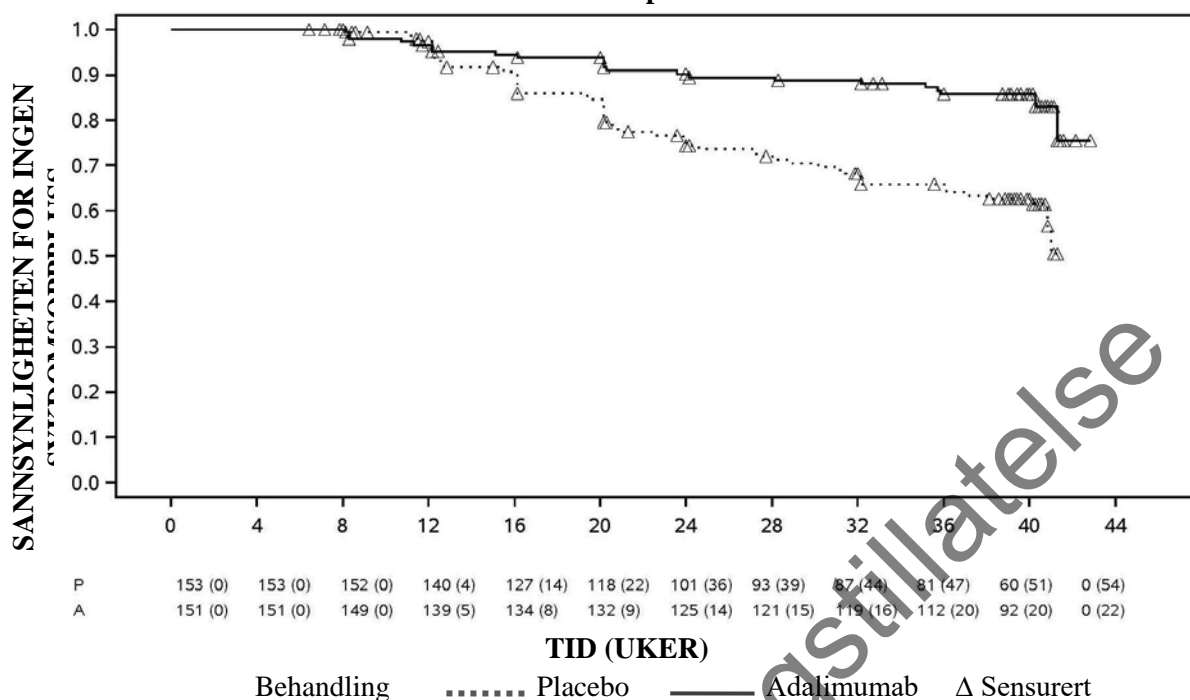
Helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble vurdert ved hjelp av spørreskjemaene HAQ-S og SF-36. Adalimumab viste statistisk signifikant større forbedring i HAQ-S total score og SF-36 "Physical Component Score" (PCS) fra baseline til uke 12 sammenlignet med placebo. Forbedring i helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble opprettholdt under den åpne oppfølgingsfasen 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 på ≥ 2 NSAID-er, eller en intoleranse for eller en kontraindikasjon for NSAID-er ble inkludert i den åpne perioden av studie nr-axSpA II hvor de fikk adalimumab 40 mg annenhver uke i 28 uker. Disse pasientene hadde også objektive bevis på inflammasjon i sakroilialeddene 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 for effekt var andel pasienter som ikke hadde sykdomsoppbluss ved uke 68 av studien. Oppbluss var definert som $ASDAS \geq 2,1$ på to etterfølgende studiebesøk med fire ukers mellomrom. En større andel av pasientene som fikk adalimumab hadde ikke sykdomsoppbluss i løpet av den dobbeltblinde perioden sammenlignet med de som fikk placebo (70,4 % vs. 47,1 %, $p < 0,001$) (Figur 1).

Figur 1: Kaplan-Meier-kurver som oppsummerer tid til sykdomsoppbluss i studie nr-axSpA II



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) 12 uker etter å ha gjenopptatt åpen behandling.

Ved uke 68 viste pasienter som fikk kontinuerlig adalimumab-behandling statistisk signifikant større forbedring av tegn og symptomer på aktiv nr-axSpA sammenlignet med pasienter som fikk seponert behandling i den dobbeltblinde studieperioden (tabell 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 studieperiodes baseline da pasientene 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 oppfølgingsstudie 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
(prosent av pasientene)

Respons	PsA-studie I		PsA-studie II	
	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 aktuell

ACR-responser i PsA-studie I var lik både med og uten samtidig metotreksatbehandling. ACR-responser ble opprettholdt i opptil 136 uker i den åpne oppfølgingsstudien.

Radiografiske forandringer ble vurdert i studiene av psoriasisartritt. Røntgenbilder av hender, håndledd og føtter ble tatt ved baseline og uke 24 i den dobbeltblinde delen av studien da pasientene fikk adalimumab eller placebo, og ved uke 48 da alle pasienter var med i den åpne delen og fikk adalimumab. En modifisert total Sharp-score (mTSS) som inkluderte distale interfalangeale ledd (dvs. ikke identisk til TSS brukt for revmatoid artritt), ble brukt.

Behandling med adalimumab reduserte progresjonshastigheten til perifer leddskade sammenlignet med placebo målt ved forandringer i mTSS fra baseline (gjennomsnitt ± SD) 0,8 ± 2,5 i placebogruppen (ved uke 24) sammenlignet med 0,0 ± 1,9; (p < 0,001) i adalimumab-gruppen (ved uke 48).

Hos pasienter som ble behandlet med adalimumab og som ikke viste progresjon fra baseline 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 oppfølgingsstudien.

Psoriasis

Sikkerhet og effekt av adalimumab har vært undersøkt hos voksne pasienter med kronisk plakkpsoriasis (≥ 10 % BSA og Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 eller ≥ 10) som var kandidater for systemisk behandling eller lysbehandling i randomiserte, dobbeltblinde studier. I psoriasisstudiene I og II var 73 % av pasientene tidligere behandlet med systemisk behandling eller lysbehandling. Sikkerhet og effekt av adalimumab ble også undersøkt hos voksne pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis med samtidig hånd- og/eller fotpsoriasis, som var kandidater for systemisk behandling i en randomisert, dobbeltblind 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 (forbedring i PASI-score på minst 75 % i forhold til baseline), videre til periode B og fikk åpen studiebehandling med 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 re-randomisert 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 baseline, og Physician's Global Assessment (PGA)-scoren var klassifisert fra "moderat" (53 % av de inkluderte pasientene) til "alvorlig" (41 %) eller "svært alvorlig" (6 %).

Psoriasisstudie II (CHAMPION) sammenlignet effekt og sikkerhet av adalimumab *versus* metotreksat og placebo hos 271 pasienter. Pasientene fikk enten placebo, en startdose på 7,5 mg metotreksat og deretter opptrapping av dosen frem til uke 12 med en maksimumsdose på 25 mg, eller en startdose på 80 mg adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (med oppstart én 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-scoren 19,7 ved baseline, og PGA-scoren 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 oppfølgingsstudie, 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 baseline til uke 16 (se tabellene 17 og 18).

Tabell 17
Psoriasisstudie I (REVEAL) - Effekresultater 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 beregnet som senterjustert rate

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

Tabell 18
Psoriasisstudie II (CHAMPION) – Effektresultater 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 <i>versus</i> placebo		
^b	p < 0,001 adalimumab <i>versus</i> metotreksat		
^c	p < 0,01 adalimumab <i>versus</i> placebo		
^d	p < 0,05 adalimumab <i>versus</i> metotreksat		

I psoriasisstudie I opplevde 28 % av pasientene som hadde PASI 75-respons og som ble re-randomisert 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 minimum 6 poeng 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 oppfølgingsstudie, 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 oppfølgingsstudie. Responsratene for PASI 75 og PGA "klar" eller "minimal" hos disse pasientene var henholdsvis 74,7 % og 59,0 % etter en periode på 108 uker i den åpne oppfølgingsstudien (totalt 160 uker). I en analyse ble alle pasientene som hadde frafall pga. bivirkninger, mangel på effekt eller som dose-eskalerte, ansett som ikke-responderere. Hos disse pasientene var responsratene for PASI 75 og PGA "klar" eller "minimal" henholdsvis 69,6 % og 55,7 % etter en tilleggsperiode på 108 uker i den åpne oppfølgingsstudien (totalt 160 uker).

Totalt 347 stabile responderere deltok i en åpen oppfølgingsstudie der seponering og re-behandling ble evaluert. Under seponeringsperioden kom symptomene på psoriasis tilbake over tid med en mediantid for tilbakefall (nedgang til PGA-score "moderat" eller verre) på ca. 5 måneder. Ingen av disse pasientene opplevde "rebound" under seponeringsperioden. Totalt 76,5 % (218/285) av pasientene som startet behandlingen på nytt hadde PGA "klar" eller "minimal" 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 og ikke hadde tilbakefall under seponeringsperioden). En tilsvarende sikkerhetsprofil ble observert under gjenopptagelse av behandlingen som før seponering.

Signifikant forbedring ved uke 16 fra baseline 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 oppfølgingsstudie 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 plakkpsoriasis og hånd- og/eller fotpsoriasis. 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 oppfølgingsperiode 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 behandlingsnytte 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 – Effekteresultater ved uke 16, 26 og 52

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, dobbeltblind, 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).

Tabell 20:
Pediatrik plakkpsoriasis – effektresultater 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 dobbeltblind 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.

Hidradenitis suppurativa

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

Studie HS-I (PIONEER I) undersøkte 307 pasienter innenfor to behandlingsperioder. I periode A fikk pasientene placebo eller adalimumab med en startdose på 160 mg ved uke 0, 80 mg ved uke 2 og 40 mg hver uke ved uke 4 til uke 11. Samtidig behandling med antibiotika ble ikke tillatt under studien. Etter 12 ukers behandling ble pasientene som fikk adalimumab i periode A re-randomisert i periode B til 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 oppfølgingsstudie hvor 40 mg adalimumab ble administrert hver uke. Gjennomsnittlig eksponering i alle adalimumab-populasjoner var 762 dager. Pasientene brukte topikal antiseptisk vask daglig gjennom alle de tre studiene.

Klinisk respons

Reduksjon av inflammatoriske lesjoner 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 en numerisk vurderingsskala hos pasienter som gikk inn i studien med en baseline score på 3 eller høyere på en 11-poengs 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:
Effektresultater ved uke 12, HS-studier I og II

	HS-studie I		HS-studie II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg ukentlig	Placebo	Adalimumab 40 mg ukentlig
Hidradenitis suppurativa	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N=163 45 (27,6 %)	N=163 96 (58,9 %) ***
Klinisk respons ≥ 30 % reduksjon	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 hudsmarter vurdert til ≥ 3 , basert på en numerisk vurderingsskala fra 0–10; 0 = ingen hudsmarter, 10 = hudsmarter så sterke man kan forestille

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 baseline sammenlignet med placebo ble vist i hudspesifikk helse relatert 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 oppnådde HiSCR^b ved uke 24 og 36 etter behandlingsendring fra ukentlig adalimumab ved uke 12

	Placebo (behandlingsstans) N = 73	Adalimumab 40 mg annenhver uke	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 ukers 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 ukentlig fikk kontinuerlig adalimumab-behandling var HiSCR-raten 68,3 % ved uke 48 og 65,1 % ved uke 96. Langtidsbehandling med 40 mg adalimumab ukentlig i 96 uker viste ingen nye funn vedrørende sikkerhet.

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

Hidradenitis suppurativa hos ungdom

Det finnes ingen kliniske studier med adalimumab hos ungdom med HS. Effekten av adalimumab for behandling av ungdom med HS er predikert basert på demonstrert effekt og eksponering-responsforhold 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 infliximab randomisert til enten 160 mg adalimumab ved uke 0 og 80 mg ved uke 2 eller placebo ved ukene 0 og 2. Primære ikke-respondere ble ekskludert fra studiene og disse pasientene ble derfor ikke evaluert videre.

Vedlikehold av klinisk remisjon ble vurdert i CD-studie III (CHARM). I CD-studie III fikk 854 pasienter 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2 (åpen behandling). Ved uke 4 ble pasientene randomisert til 40 mg annenhver uke, 40 mg hver uke, eller placebo. Studien varte i totalt 56 uker. Pasienter med klinisk respons (reduksjon i CDAI ≥ 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.

Induksjon av remisjon og responsnivåer for CD-studie I og CD-studie II er vist i tabell 23.

Tabell 23
Induksjon av klinisk remisjon og respons
(prosent av pasientene)

	CD-studie I: Infliksimab-naive pasienter			CD-studie II: Infliksimab-erfarne 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 remisjonsnivåer ble observert ved uke 8 for induksjonsregimene med 160/80 mg og 80/40 mg, og bivirkninger ble hyppigere observert i gruppen med 160/80 mg.

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

	Placebo	40 mg adalimumab annen hver 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 i >=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 i >=90 dager ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

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

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

^a Av de som fikk kortikosteroider ved baseline

Blant pasienter som ikke viste respons ved uke 4, oppnådde 43 % av dem som fikk vedlikeholdsbehandling 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 vedlikeholdsbehandling til uke 12. Fortsatt behandling utover 12 uker resulterte ikke i signifikant høyere respons (se pkt. 4.2).

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

Livskvalitet

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

Pediatrik Crohns sykdom

Adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblind 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 Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)-score > 30. Pasientene måtte ha mislyktes med konvensjonell behandling (inkludert et kortikosteroid og/eller et immunmodulerende middel) for CD. Pasientene kan også tidligere ha mistet respons eller vært intolerante overfor infliksimab.

Alle pasienter fikk åpen induksjonsbehandling med en dose basert på deres baseline kroppsvekt: 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2 for pasienter ≥ 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

Pasient vekt	Lav dose	Standard dose
< 40 kg	10 mg annenhver uke	20 mg annenhver uke
≥ 40 kg	20 mg annenhver uke	40 mg annenhver uke

Effektresultater

Studiens primære endepunkt var klinisk remisjon ved uke 26, definert som PCDAI-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
Pediatrik 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
Pediatrik 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-verdi¹
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 etter utprøvers skjønn hvis pasienten oppfylte kriteriet for klinisk respons

³ definert som en lukking av alle fistler som var rennende ved baseline på minst 2 påfølgende post-baseline besøk

Statistisk signifikant økning (forbedring) fra baseline til uke 26 og 52 i kroppsmasseindeks og vekstshastighet 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 Pediatrik CD-studien fortsatte i en åpen langtids oppfølgingsstudie. 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
(prosent 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 % (N=140)	13%* (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 uten subscore > 1 ;

Klinisk respons er reduksjon fra baseline i Mayo-score ≥ 3 poeng og ≥ 30 % pluss en reduksjon i rektalblødning-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 var redusert sammenlignet med den hos anti-TNF-naive pasienter. Blant pasienter som hadde mislyktes med 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 langtids oppfølgingsstudie (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, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (UV I og II) ble sikkerhet og effekt av adalimumab vurdert hos voksne pasienter med ikke-infeksiøs intermediær uveitt, posterior uveitt og panuveitt, med unntak av pasienter med isolert fremre 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.

Primærendepunktet for effekt i begge studier var 'tid til behandlingssvikt'. Behandlingssvikt ble definert ut ifra resultatet av en sammensatt komponent basert på inflammatoriske korioretinale og/eller inflammatoriske retinale vaskulære lesjoner, gradering av celler i fremre kammer ("anterior chamber", AC), grad av uklarheter i glasslegemet ("vitreous haze", VH) og beste korrigerede synsskarphet ("best corrected visual acuity", BCVA).

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

Klinisk respons

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

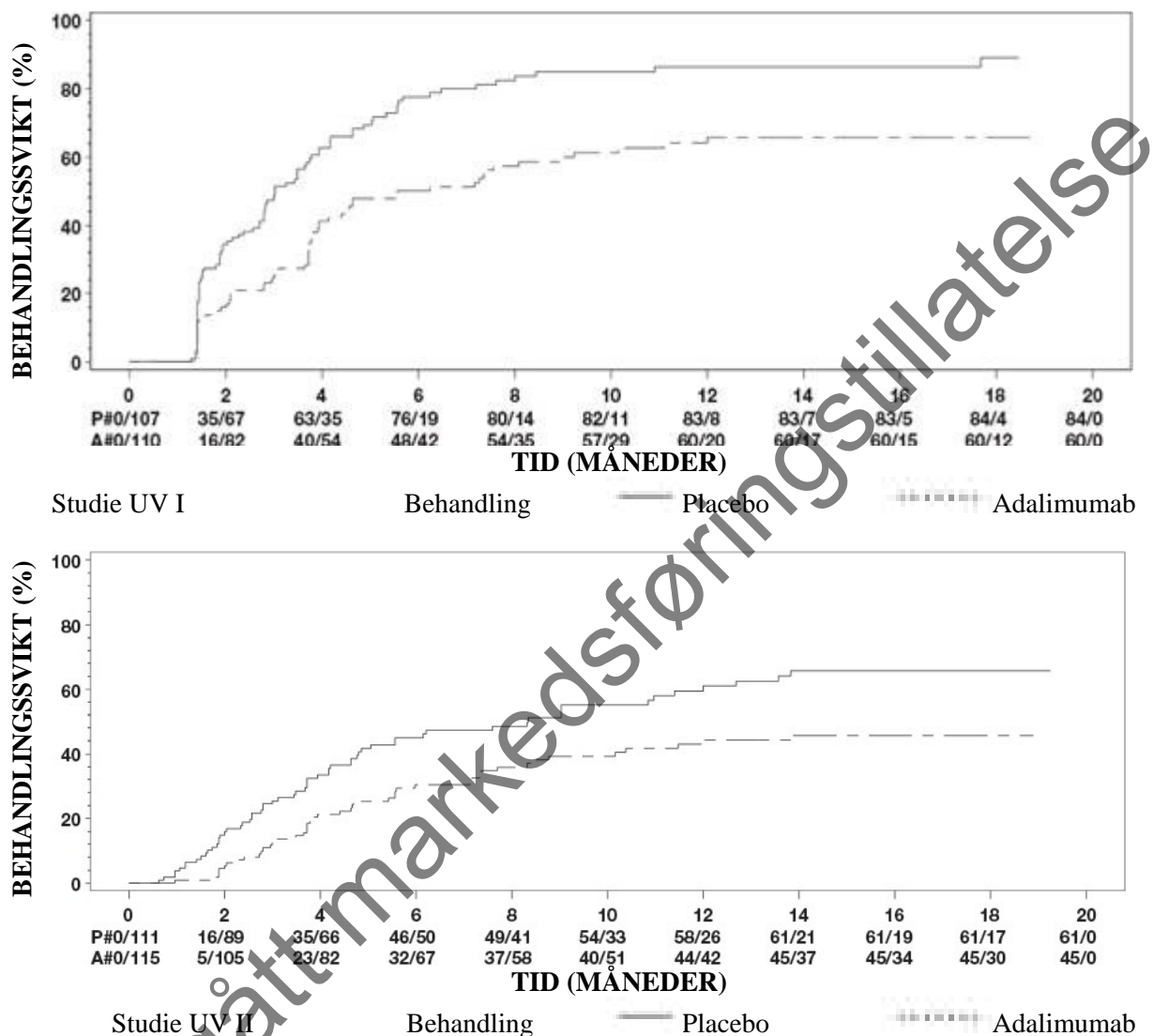
Analyse Behandling	N	Behandlingssvikt N (%)	Median tid til behandlingssvikt (måned)	HR ^a	KI 95 % for HR ^a	p-verdi ^b
Tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 6 i studie UV I						
Primæranalyse (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36,0,70	< 0,001
Tid 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 med risiko); A# = adalimumab (Antall hendelser/Antall med risiko).

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

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

Livskvalitet

Pasientrapporterte resultater vedrørende synsrelatert funksjon ble målt ved bruk av NEI VFQ-25 i begge kliniske studier. Numerisk forskjell i favør adalimumab ble vist for de fleste subscoreer 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.

Pediatrisk uveitt

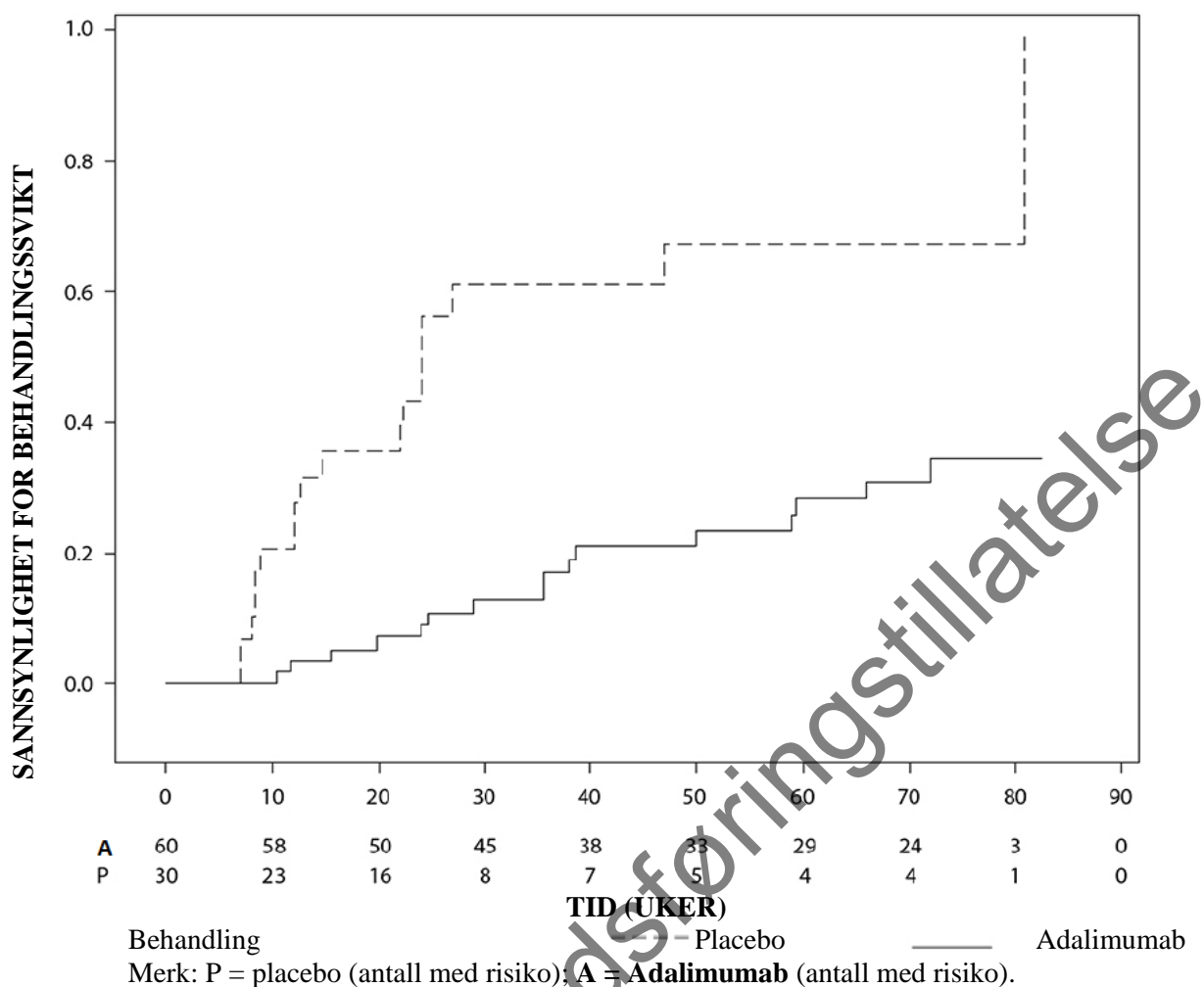
Sikkerhet og effekt av adalimumab ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblind, kontrollert studie med 90 pediatriske pasienter mellom 2 og < 18 år med aktiv JIA-assosiert ikke-infeksiøs fremre uveitt, som ikke responderte på behandling etter minst 12 ukers behandling med metotreksat. Pasientene fikk 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-kurver som viser tid til behandlingssvikt i studien med pediatrik uveitt



Immunogenisitet

Det kan bli dannet anti-adalimumab-antistoffer 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 (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder adalimumab i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved ulcerøs kolitt (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

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

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 bunnkonsentrasjon ved steady-state på henholdsvis omkring 5 mikrog/ml (uten samtidig metotreksat) og 8 til 9 mikrog/ml (med samtidig metotreksat). Bunnivåene av adalimumab i serum ved steady-state økte omtrent proporsjonalt med dosen etter 20, 40 og 80 mg administrert subkutan annenhver uke og hver uke.

Etter administrering av 24 mg/m² (opptil maksimum 40 mg) subkutan annenhver uke hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) i alderen 4 til 17 år var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state (verdier målt fra uke 20 til 48) på 5,6 ± 5,6 mikrog/ml (102 % CV) uten samtidig bruk av metotreksat og 10,9 ± 5,2 mikrog/ml (47,7 % CV) ved samtidig bruk av metotreksat.

Hos pasienter med polyartikulær JIA i alderen 2 til < 4 år eller fra 4 år og oppover og med kroppsvekt < 15 kg dosert med 24 mg/m² var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state 6,0 ± 6,1 mikrog/ml (101 % CV) uten samtidig bruk av metotreksat og 7,9 ± 5,6 mikrog/ml (71,2 % CV) ved samtidig bruk av metotreksat.

Etter administrering av 24 mg/m² (opptil maksimum 40 mg) subkutan annenhver uke hos pasienter med entesittrelatert artritt i alderen 6 til 17 år var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state (verdier målt ved uke 24) 8,8 ± 6,6 mikrog/ml uten samtidig bruk av metotreksat og 11,8 ± 4,3 mikrog/ml ved samtidig bruk av metotreksat.

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

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

Etter subkutan administrasjon av 40 mg adalimumab annenhver uke hos voksne pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt var gjennomsnittlig (± SD) bunnkonsentrasjon ved steady-state 8,0 ± 4,6 mikrog/ml ved uke 68.

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

Eksposering for adalimumab hos ungdom med HS ble estimert ved å benytte farmakokinetisk populasjonsmodellering og simulering, basert på farmakokinetikk observert på tvers av indikasjoner ved bruk hos andre pediatrike pasienter (pediatrik psoriasis, juvenil idiopatisk artritt, pediatrik 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 tilstrekkelig respons ha fordel av å bli behandlet med anbefalt dosering for voksne på 40 mg hver uke.

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

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

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

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

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

Adalimumab-eksponeringer hos pasienter med pediatrik uveitt ble estimert ved å benytte farmakokinetisk populasjonsmodellering og simulering basert på farmakokinetikk observert på tvers av indikasjoner ved bruk hos andre pediatrike pasienter (pediatrik psoriasis, juvenil idiopatisk artritt, pediatrik 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 populasjonsmodellering 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 pediatrike pasienter ≥ 40 kg med CD).

Eksponeering-respons-forhold i pediatrik populasjon

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

Eksponeering-respons-forhold mellom adalimumabkonsentrasjon og effekt hos pediatrike pasienter

med alvorlig plakkpsoriasis ble etablert for henholdsvis PASI 75 og PGA klar eller minimal. PASI 75 og PGA klar eller minimal økte med økte adalimumabkonsentrasjoner, begge med lignende tilsynelatende EC50 på omtrent 4,5 mikrog/ml (henholdsvis 95 % KI 0,4-47,6 og 1,9-10,5).

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 anti-adalimumab-antistoffer, AAA) ble observert å være lavere hos pasienter med målbare AAA.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Adipinsyre
Sitronsyremonohydrat
Natriumklorid
Mannitol
Polysorbat 80
Saltsyre (til justering av pH)
Natriumhydroksid (til justering av pH)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

En enkelt Halimatozferdigfylt sprøyte eller ferdigfylt penn med Halimatoz kan oppbevares ved temperaturer opp til maksimalt 25 °C i en periode på opptil 21 dager. Den ferdigfylte sprøyten eller ferdigfylte pennen må beskyttes mot lys, og kastes hvis den ikke brukes innen 21 dager.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Halimatoz 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt engangssprøyte

Halimatoz leveres i klar engangssprøyte i type I-glass med gummipropp og kanyle i rustfritt stål med automatisk kanylebeskyttelse med fingerstopper, kanylehette i gummi og stempel i plast, som inneholder 0,4 ml oppløsning.

Pakning med 2 ferdigfylte sprøyter i blisterpakning

Halimatoz 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt engangssprøyte

Halimatoz leveres i klar engangssprøyte i type I-glass med gummipropp og kanyle i rustfritt stål med automatisk kanylebeskyttelse med fingerstopper, kanylehette i gummi og stempel i plast, som inneholder 0,8 ml oppløsning.

Pakninger med 1 og 2 ferdigfylte sprøyter i blisterpakning

Flerpakning med 6 ferdigfylte sprøyter i blisterpakning (3 pakninger à 2)

Halimatoz 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt SensoReady-penn for engangsbruk

Halimatoz leveres i ferdigfylt engangssprøyte montert i trekantet penn med transparent vindu og etikett (SensoReady-penn). Sprøyten inni pennen er lagd av type I-glass med kanyle i rustfritt stål, innvendig kanylehette i gummi og gummipropp, og inneholder 0,8 ml oppløsning.

Pakninger med 1 og 2 ferdigfylte penner

Flerpakning med 6 ferdigfylte penner (3 pakninger à 2)

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.

En fullstendig bruksanvisning er gitt i pakningsvedlegget, pkt. 7, "Bruksanvisning".

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Halimatoz 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse
EU/1/18/1288/007

Halimatoz 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse
EU/1/18/1288/001
EU/1/18/1288/002
EU/1/18/1288/003

Halimatoz 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

EU/1/18/1288/004

EU/1/18/1288/005

EU/1/18/1288/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26 juli 2018

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**

Utgått markedsføringstillatelse

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)

Catalent Biologics
1300 S. Patterson Drive
Bloomington
Indiana
47403
USA

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
ØSTERRIKE

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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
ØSTERRIKE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking 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 (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Pasientkortet (voksne og barn) inneholder følgende hovedelementer:

- at behandling med Halimatoz kan øke den potensielle risikoen for
 - infeksjoner, inkludert tuberkulose
 - kreft
 - problemer med nervesystemet
 - vaksinasjoner

Utgått markedsføringstillatelse

Utgått markedsføringsstillatelse

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG TIL ENHETSPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Halimatoz 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
adalimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En 0,4 ml ferdigfylt sprøyte inneholder 20 mg adalimumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: adipinsyre, sitronsyremonohydrat, natriumklorid, mannitol, polysorbat 80, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

2 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(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

Skal ikke ristes

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

De ferdigfylte sprøytene oppbevares i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1288/007 2 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Halimatoz 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
TEKST PÅ BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Halimatoz 20 mg
injeksjon
adalimumab

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SANDOZ a Novartis Division

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

SC
20 mg / 0,4 ml

Utgått markedsføringstillatelse

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Halimatoz 20 mg injeksjon
adalimumab
SC

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG TIL ENHETSPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Halimatoz 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: adipinsyre, sitronsyremonohydrat, natriumklorid, mannitol, polysorbat 80, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte

2 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(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

Skal ikke ristes

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Den ferdigfylte sprøyten oppbevares i ytterkartongen for å beskytte mot lys.
De ferdigfylte 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**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1288/001 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/18/1288/002 2 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Halimatoz 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG TIL FLERPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Halimatoz 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: adipinsyre, sitronsyremonohydrat, natriumklorid, mannitol, polysorbat 80, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Flerpakning: 6 ferdigfylte sprøyter (3 pakninger à 2)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(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

Skal ikke ristes

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Ferdigfylte sprøyter 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**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1288/003 6 ferdigfylte sprøyter (3 pakninger à 2)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Halimatoz 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

INNERKARTONG TIL FLERPAKNING (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Halimatoz 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: adipinsyre, sitronsyremonohydrat, natriumklorid, mannitol, polysorbat 80, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

2 ferdigfylte sprøyter

Komponenter i en flerpakning kan ikke selges enkeltvis.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(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

Skal ikke ristes

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

De ferdigfylte 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**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1288/003 6 ferdigfylte sprøyter (3 pakninger à 2)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Halimatoz 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

TEKST PÅ BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Halimatoz 40 mg / 0,8 ml injeksjon
adalimumab

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SANDOZ a Novartis Division

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

s.c.

Utgått markedsføringstillatelse

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Halimatoz 40 mg injeksjon
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG TIL ENHETSPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Halimatoz 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: adipinsyre, sitronsyremonohydrat, natriumklorid, mannitol, polysorbat 80, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt penn (Sensoready)

2 ferdigfylte penner (Sensoready)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(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

Skal ikke ristes

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Den ferdigfylte pennen oppbevares i ytterkartongen for å beskytte mot lys.
De ferdigfylte 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**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1288/004 1 ferdigfylt penn
EU/1/18/1288/005 2 ferdigfylte penner

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Halimatoz 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG TIL FLERPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Halimatoz 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: adipinsyre, sitronsyremonohydrat, natriumklorid, mannitol, polysorbat 80, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Flerpakning: 6 ferdigfylte penner (SensReady) (3 pakninger à 2)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(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

Skal ikke ristes

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

De ferdigfylte 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**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1288/006 6 ferdigfylte penner (3 pakninger à 2)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Halimatoz 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

INNERKARTONG TIL FLERPAKNING (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Halimatoz 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: adipinsyre, sitronsyremonohydrat, natriumklorid, mannitol, polysorbat 80, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

2 ferdigfylte penner (SensReady)

Komponenter i en flerpakning kan ikke selges enkeltvis.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(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

Skal ikke ristes

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Den ferdigfylte pennen 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**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1288/006 6 ferdigfylte penner (3 pakninger à 2)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Halimatoz 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ PENN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Halimatoz 40 mg / 0,8 ml injeksjon
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Halimatoz 20 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 barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig.

- 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 barnet ditt begynner å bruke Halimatoz og under behandling med Halimatoz. Ha dette **pasientkortet** på deg eller barnet ditt under behandlingen og i fire måneder etter barnets siste injeksjon med Halimatoz.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner barnet ditt.
- Kontakt lege eller apotek dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Halimatoz er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Halimatoz
3. Hvordan du bruker Halimatoz
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Halimatoz
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Bruksanvisning

1. Hva Halimatoz er og hva det brukes mot

Halimatoz inneholder virkestoffet adalimumab, et legemiddel som virker på kroppens immunforsvar.

Halimatoz brukes til å behandle betennelsessykdommene beskrevet under:

- Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt
- Entesittrelatert artritt
- Pediatrisk plakkpsoriasis
- Pediatrisk Crohns sykdom
- Pediatrisk ikke-infeksiøs uveitt

Virkestoffet i Halimatoz, adalimumab, er et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som fester seg til et spesifikt mål i kroppen.

Målet til adalimumab er et protein som kalles tumornekrosefaktor (TNF α). Ved betennelsessykdommene ovenfor foreligger det i økte nivåer. Ved å feste seg til TNF α , senker Halimatoz betennelsesprosessen ved disse tilstandene.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt er en betennelsessykdom i leddene som vanligvis først oppstår i barndommen.

Halimatoz brukes til å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos barn og ungdom fra 2 til 17 år og entesittrelatert artritt hos barn og ungdom fra 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 Halimatoz for å behandle sin polyartikulær juvenil idiopatisk artritt eller entesittrelatert artritt.

Pediatrik plakkpsoriasis

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 skyldes et problem med kroppens immunforsvar som fører til en økt produksjon av hudceller.

Halimatoz brukes til behandling av alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 4 til 17 år, hvor legemidler som påføres huden, og behandling med ultrafiolett lys ikke har virket godt nok eller ikke er egnet.

Pediatrik Crohns sykdom

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i fordøyelseskanalen.

Halimatoz brukes til å behandle moderat til alvorlig Crohns sykdom hos barn og ungdom fra 6 til 17 år.

Det kan hende barnet ditt først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil barnet ditt få Halimatoz for å redusere tegn og symptomer på sykdommen.

Pediatrik ikke-infeksiøs uveitt

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet. Denne betennelsen kan føre til nedsatt syn og/eller tilstedeværelse av flytende legemer i øyet (svarte prikker eller ujevne linjer som beveger seg over synsfeltet). Halimatoz virker ved å redusere denne betennelsen.

Halimatoz brukes til å behandle barn over 2 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker fremre del av øyet.

Det kan hende barnet ditt først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil barnet ditt få Halimatoz for å redusere tegn og symptomer på sykdommen.

2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Halimatoz

Bruk ikke Halimatoz

- Dersom barnet ditt er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom barnet ditt har en alvorlig infeksjon, inkludert tuberkulose, sepsis (blodforgiftning) eller andre opportunistiske infeksjoner (uvanlige infeksjoner forbundet med et svekket immunsystem. Det er viktig at du informerer legen din om barnet ditt har symptomer på infeksjon, som for eksempel feber, sår, tretthet, problemer med tennene (se «Advarsler og forsiktighetsregler»)).
- Dersom barnet ditt har moderat til alvorlig hjertesvikt. Det er viktig at du forteller legen din hvis barnet ditt har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen din eller apotek før Halimatoz brukes.

Allergiske reaksjoner

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

Infeksjoner

- Dersom barnet ditt har en infeksjon, inkludert langtidsinfeksjon eller en infeksjon i én del av kroppen (f. eks. leggsår) må du snakke med legen din før barnet ditt begynner å bruke Halimatoz. Kontakt legen din hvis du er usikker.
- Barnet ditt kan lettere få infeksjoner mens han/hun behandles med Halimatoz. Denne risikoen kan være større hvis barnet ditt har problemer med sin lungefunksjon. Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterier, eller andre uvanlige sykdomsfremkallende organismer og blodforgiftning.
- I sjeldne tilfeller kan disse infeksjonene være livstruende. Det er viktig å fortelle legen din dersom barnet ditt får symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Halimatoz en stund.

Tuberkulose (TB)

- Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med adalimumab, kommer legen din til å undersøke om barnet ditt har tegn eller symptomer på tuberkulose før Halimatoz-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk evaluering som vil inkludere barnets sykdomshistorie og screeningtester (f.eks. røntgenbilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene bør registreres i pasientkortet til barnet ditt. Det er veldig viktig at du forteller legen din om barnet ditt noensinne har hatt tuberkulose, eller om barnet ditt har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om barnet ditt har mottatt forebyggende behandling mot tuberkulose. Dersom symptomer på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, vekttap, energitap, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen må du fortelle legen din om det straks.

Reiser/gjentatte infeksjoner

- Gi beskjed til legen din om barnet ditt bor eller reiser i områder hvor soppinfeksjoner (f.eks. histoplasmose, koksidioidomykose eller blastomykose) er veldig vanlig.
- Gi beskjed til legen din om barnet ditt har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.

Hepatitt B-virus

- Gi beskjed til legen din dersom barnet ditt er bærer av hepatitt B-virus (HBV), dersom han/hun har aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror han/hun kan være utsatt for å få HBV. Legen din bør teste barnet ditt for HBV. Hos personer som er bærere av HBV kan adalimumab forårsake at viruset blir aktivt igjen. I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis barnet ditt tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV være livstruende.

Operasjon eller inngrep i tennene

- Dersom barnet ditt skal opereres eller ha inngrep i tennene skal du si fra til legen din at barnet ditt bruker Halimatoz. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Halimatoz midlertidig.

Demyeliniserende sykdom

- Dersom barnet ditt har eller utvikler en demyeliniserende sykdom (en sykdom som påvirker det isolerende laget rundt nerver, som multipel sklerose), vil legen avgjøre om han/hun kan bruke Halimatoz. Gi beskjed til legen umiddelbart dersom barnet ditt opplever symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller ben eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.

Vaksinasjoner

- Enkelte vaksiner inneholder levende, men svekkede former av sykdomsfremkallende bakterier eller virus og bør ikke tas under behandling med Halimatoz, fordi de kan forårsake infeksjoner. Spør legen din før barnet ditt får vaksiner. Det anbefales at barn, hvis mulig, vaksineres som planlagt i henhold til alderen før behandling med Halimatoz startes.

Dersom barnet ditt ble behandlet med Halimatoz under graviditet, kan hennes spedbarn ha større risiko for å få en slik infeksjon inntil omtrent fem måneder etter siste dose Halimatoz som hun mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller spedbarnets leger og annet helsepersonell at barnet ditt brukte Halimatoz under graviditeten, slik at de kan vurdere når hennes barn burde vaksineres.

Hjertesvikt

- Dersom barnet ditt har lett hjertesvikt og blir behandlet med Halimatoz, må status for hans/hennes hjertesvikt overvåkes nøye av legen. Det er viktig å fortelle legen din om barnet ditt har hatt eller har en alvorlig hjertetilstand. Dersom han/hun utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (f.eks. tungpustethet, hovne føtter) skal du kontakte legen din umiddelbart.

Feber, blåmerker, blødning eller blekhet

- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok av de blodlegemene som forhindrer infeksjoner eller stopper blødninger. Legen din kan bestemme at behandlingen må avbrytes. Kontakt lege snarest hvis barnet ditt får feber som ikke forsvinner, får blåmerker eller blir svært lett eller ser svært blek ut.

Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og voksne som får adalimumab eller andre TNF α -blokkere. Personer med mer alvorlig revmatoid artritt som har hatt sykdommen i lang tid kan ha høyere risiko enn gjennomsnittet for å få lymfom og leukemi (krefttyper som angriper blodlegemer og benmarg). Dersom barnet ditt tar Halimatoz, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man observert en sjelden og alvorlig type lymfom hos pasienter som bruker adalimumab. Noen av disse pasientene ble også behandlet med azatioprin eller merkaptopurin. Fortell legen din dersom barnet ditt tar azatioprin eller merkaptopurin sammen med Halimatoz.
- I tillegg har tilfeller av ikke-melanom hudkreft blitt sett hos pasienter som får adalimumab. Fortell legen din hvis nye hudlesjoner (unormale forandringer på huden) viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende hudlesjoner 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 α -blokkere. Dersom barnet ditt har KOLS, eller er storrøyker, skal du snakke med legen din

om behandling med en TNF α -blokker passer for barnet ditt.

Autoimmune sykdommer

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

Barn og ungdom

- Ikke gi Halimatoz til barn under 2 år med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt.
- Ikke gi Halimatoz til barn under 4 år med pediatrik plakkpsoriasis eller pediatrik ulcerøs kolitt.
- Ikke gi Halimatoz til barn under 6 år med pediatrik Crohns sykdom.
- Ikke bruk 40 mg ferdigfylt sprøyte dersom andre doser enn 40 mg er anbefalt.

Andre legemidler og Halimatoz

Snakk med legen eller apotek dersom barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

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

Barnet ditt må ikke ta Halimatoz sammen med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept på grunn av økt risiko for alvorlig infeksjon. Det anbefales ikke å kombinere adalimumab eller andre TNF-antagonister med anakinra eller abatacept på grunn av risikoen for infeksjoner, heriblant alvorlige infeksjoner og andre mulige samvirkninger mellom legemidlene.

Hvis du har spørsmål, kontakt legen din.

Graviditet og amming

- Barnet ditt bør vurdere å bruke sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette bruken i minst 5 måneder etter siste behandling med Halimatoz.
- Snakk med legen til barnet ditt før hun tar dette legemidlet dersom barnet ditt er gravid, tror at hun kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Halimatoz bør kun brukes under graviditet dersom det er nødvendig.
- I henhold til en studie på gravide var det ingen større risiko for fosterskader når moren hadde fått adalimumab under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått adalimumab.
- Halimatoz kan brukes under amming.
- Dersom barnet ditt bruker Halimatoz under graviditet, kan spedbarnet hennes ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet og annet helsepersonell om ditt barns bruk av Halimatoz under graviditeten, før spedbarnet vaksineres (for mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Kjøring og bruk av maskiner

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

Halimatoz inneholder natrium

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

3. Hvordan du bruker Halimatoz

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

Halimatoz er tilgjengelig som 40 mg penn, og ferdigfylt sprøyte på henholdsvis 20 mg og 40 mg, slik at pasienter kan administrere en full dose på 20 mg eller 40 mg.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt		
Alder og kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn, ungdom og voksne over 2 år som veier 30 kg eller mer	40 mg annenhver uke	Ikke aktuelt
Barn, ungdom og voksne over 2 år som veier 10 kg til under 30 kg	20 mg annenhver uke	Ikke aktuelt

Entesittrelatert artritt		
Alder og kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 30 kg eller mer	40 mg annenhver uke	Ikke aktuelt
Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 15 kg til under 30 kg	20 mg annenhver uke	Ikke aktuelt

Pediatriisk plakkpsoriasis		
Alder og kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer	Første dose på 40 mg, etterfulgt av 40 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Ikke aktuelt
Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg	Første dose på 20 mg, etterfulgt av 20 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.	Ikke aktuelt

Pediatrik Crohns sykdom		
Alder og kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier 40 kg eller mer	<p>Første dose på 80 mg (som 2 injeksjoner à 40 mg på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke med start to uker senere.</p> <p>Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen til barnet ditt forskrive en første dose på 160 mg (som 4 injeksjoner à 40 mg på én dag eller 2 injeksjoner à 40 mg per dag to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som 2 injeksjoner à 40 mg på én dag) to uker senere.</p> <p>Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.</p>	Hvis dette ikke virker godt nok, kan legen til barnet ditt kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.
Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg	<p>Første dose på 40 mg, etterfulgt av 20 mg annenhver uke med start to uker senere.</p> <p>Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen forskrive en første dose på 80 mg (som 2 injeksjoner à 40 mg på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.</p> <p>Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.</p>	Hvis dette ikke virker godt nok, kan legen til barnet ditt kan øke doseringsfrekvensen til 20 mg hver uke.

Pediatrik ikke-infeksiøs uveitt		
Alder og kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer	40 mg annenhver uke sammen med metotreksat	Legen kan forskrive en første dose på 80 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.
Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg	20 mg annenhver uke sammen med metotreksat	Legen kan forskrive en første dose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.

Metode og administrasjonsmåte

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

Detaljerte instruksjoner om hvordan du injiserer Halimatoz, finnes i avsnitt 7, «Bruksanvisning».

Dersom du tar for mye av Halimatoz

Dersom du ved et uhell injiserer Halimatoz oftere enn legen har forskrevet, oppsøk legen din eller farmasøyt på apotek og fortell dem at barnet ditt har fått for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen til legemidlet, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Halimatoz

Dersom du glemmer å gi barnet ditt en injeksjon, skal du injisere neste dose Halimatoz så snart du husker det. Deretter gir du barnet ditt neste dose den dagen det opprinnelig var planlagt, som om du ikke hadde glemt en dose.

Dersom du avbryter behandling med Halimatoz

Beslutningen om å avbryte behandling med Halimatoz bør diskuteres med legen til barnet ditt. Barnets symptomer kan komme tilbake hvis han/hun slutter å bruke Halimatoz.

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 opp til 4 måneder etter siste injeksjon med Halimatoz.

Dersom du merker noen av de følgende tegnene på allergisk reaksjon eller hjertesvikt, **skal du umiddelbart søke medisinsk hjelp**

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

Bivirkninger nedenfor 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,
- kvalme og oppkast,
- utslett,
- smerter i muskler.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa),
- mageinfeksjon (inkludert gastroenteritt),
- hudinfeksjon (inkludert cellulitt (betennelse med hevelse og ømhet i bindevev) og helvetesild),
- øreinfeksjon,
- munninfeksjon (inkludert tanninfeksjoner og forkjølelssår),
- infeksjoner i forplantningskanal,
- urinveisinfeksjon,
- soppinfeksjon,
- leddinfeksjoner,
- godartede tumorer,
- hudkreft,
- allergiske reaksjoner (inkludert sesongallergi),
- dehydrering,
- humørsvingninger (inkludert depresjon),
- angst,
- søvnavansker,
- sanseforstyrrelser som kribling, prikking eller nummenhet,
- migrene,
- symptomer på kompresjon av nerverot (inkludert smerter i korsryggen og i beina),
- synsforstyrrelser,
- øyeinfeksjon,
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye,
- følelse av svimmelhet eller av å spinne
- følelse av at hjertet slår raskt,
- høyt blodtrykk,
- rødme,
- blodansamling utenfor blodårer (hematom),
- hoste,
- astma,
- kortpusthet,
- mageblødning,
- dyspepsi (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 (ansamling av væske i kroppen som får det berørte vevet til å hovne opp),
- feber,
- reduksjon i blodplater som øker risiko for blødning eller blåmerke,
- svekket heling.

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

- opportunistiske infeksjoner (inkludert tuberkulose og andre infeksjoner som oppstår ved svekket

- immunforsvar),
- nevrologiske sykdommer (inkludert hjernehinnebetennelse),
- øyebetennelser,
- bakterieinfeksjoner,
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen),
- kreft, inkludert kreft som påvirker lymfesystemet (lymfom) og melanom (en type hudkreft),
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som sarkoidose),
- vaskulitt (betennelse i blodårene),
- skjelving,
- nevropati (skade på nerver),
- slag,
- dobbeltsyn,
- hørseltap, øresus,
- følelse av at hjertet slår uregelmessig,
- hjerteproblemer som forårsaker andpustenhet eller hevelse i ankler,
- hjerteinfarkt,
- en utposning på veggen av en stor pulsåre, betennelse og blodpropp i en blodåre, blokkade av et blodkar,
- lungesykdom som forårsaker andpustenhet (inkludert betennelse),
- lungeemboli (blodpropp i en blodåre i lungene),
- pleuravæske (unormal samling av væske i lungesekken),
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg,
- svelgeproblemer,
- opphovnet ansikt,
- betennelse i galleblæren, gallestein,
- fettlever (ansamling av fett i leverceller),
- nattesvette,
- arrdannelse,
- unormalt muskeltap,
- systemisk lupus erythematosus (en immun sykdom, 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,
- multipl sklerose,
- nervedforstyrrelser (som betennelse på øyets synsnerve og Guillain-Barré syndrom som kan forårsake muskelsvakheter, unormale sanseinntrykk, prikking i armene og overkroppen),
- hjertet slutter å pumpe,
- lungefibrose (arrdannelse i lungene),
- hull på tarmen (perforasjon),
- hepatitt (leverbetennelse),
- reaktivering av hepatitt B,
- autoimmun hepatitt (leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunforsvar),
- betennelse i blodkarene i huden,
- Stevens-Johnson syndrom (livstruende reaksjon med influensalignende symptomer og væskende utslett),
- ansiktsødem (opphovning) i forbindelse med allergiske reaksjoner,
- erythema multiforme (hudutslett med inflammasjon),

- lupuslignende syndrom,
- angioødem (lokalisert opphovning av huden),
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelig data)

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig),
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft),
- Kaposis sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 8. Kaposis sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden,
- 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,
- forhøyede 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 barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Halimatoz

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

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

Alternativ oppbevaring:

Ved behov (for eksempel når du er på reise) kan en enkelt Halimatoz ferdigfylt sprøyte oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) for en periode på maksimum 21 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur **må sprøyten brukes innen 21 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet. Du bør notere datoen når sprøyten først tas ut fra kjøleskapet, og datoen for når den burde bli kastet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør legen din eller på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Halimatoz

- Virkestoffet er adalimumab. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 20 mg adalimumab i 0,4 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er adipinsyre, sitronsyremonohydrat, natriumklorid, mannitol, polysorbat 80, saltsyre, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Halimatoz ser ut og innholdet i pakningen

Halimatoz 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte til bruk hos barn er tilgjengelig som 0,4 ml klar, til lett melkeaktig, fargeløs til svakt gul oppløsning.

Halimatoz leveres i en klar engangssprøyte av type I-glass med nål i rustfritt stål, nålbeskytter, fingerstopper, nålhette i gummi og sprøytetempel i plast, som inneholder 0,4 ml oppløsning.

Pakningen inneholder 2 ferdigfylte sprøyter med Halimatoz.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Halimatoz er tilgjengelig som ferdigfylt sprøyte og som ferdigfylt penn (SensoReady).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Østerrike

Tilvirker

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Østerrike

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/saTél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 196 40 00

România

Sandoz SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 010 6133 400

Κόπος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Τηλ: +357 22 69 0690

United Kingdom

Sandoz Limited
Tel: +44 1276 69 8020

Latvija

Sandoz d.d. Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67 892 006

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

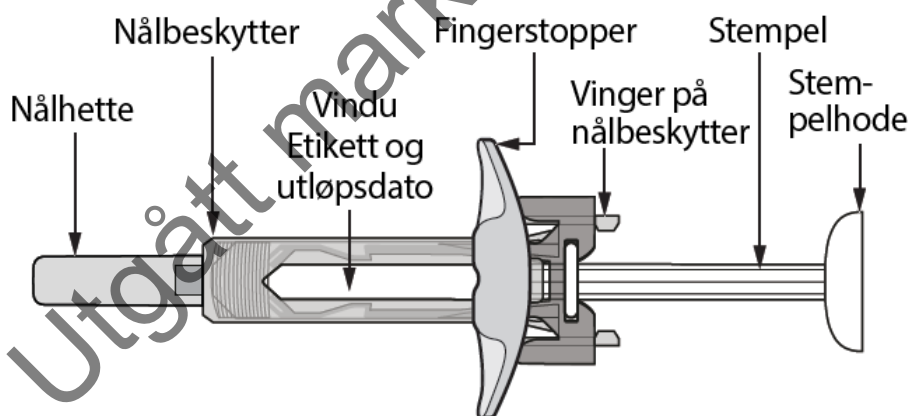
Andre informasjonskilder

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

7. Bruksanvisning

Det er viktig at du følger disse anvisningene, slik at du unngår mulige infeksjoner og kan være sikker på at du bruker legemiddelet på riktig måte.

Du må lese, forstå og følge denne bruksanvisningen før du injiserer Halimatoz. Helsepersonell bør vise deg hvordan du forbereder og injiserer Halimatoz på riktig måte ved hjelp av den ferdigfylte sprøyten, før du bruker den for første gang. Snakk med helsepersonell dersom du har spørsmål.

Halimatoz ferdigfylt engangssprøyte med nålbeskytter og avtakbar fingerstopper

Figur A: Halimatoz ferdigfylt sprøyte med nålbeskytter og avtakbar fingerstopper

Det er viktig at du:

- **ikke åpner** ytterkartongen før du er klar til å bruke sprøyten
- **ikke bruker** sprøyten dersom forseglingen på blisterpakningen er brutt, da den kanskje ikke er trygg for deg å bruke
- **aldri lar** sprøyten ligge uten tilsyn slik at andre kan tukle med den
- **ikke rister** sprøyten
- **ikke bruker** sprøyten dersom du mister den og den ser skadet ut, eller dersom du mister den når nålheten er tatt av

- **ikke tar av nålheten** før rett før du skal sette en injeksjon
- **ikke berører** vingene til nålbeskytteren før bruk. I så fall kan nålbeskytteren bli aktivert for tidlig. **Ikke fjern** fingerstopperen før injeksjonen.
- injiserer Halimatoz 15–30 minutter etter at du har tatt den ferdigfylte sprøyten ut av kjøleskapet, slik at injeksjonen blir mer behageligkaster sprøyten med det samme du har brukt den. **Ikke bruk sprøyter flere ganger.** Se «4. Kaste brukte sprøyter» mot slutten av denne bruksanvisningen.

Hvordan bør du oppbevare Halimatoz?

- Oppbevar ytterkartongen med sprøytene i et kjøleskap, ved mellom 2 °C og 8 °C.
- Ved behov (for eksempel når du er på reise), kan Halimatoz oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) i en periode på maks. 21 dager – men må beskyttes mot lys. Fra det øyeblikk den tas ut av kjøleskapet for oppbevaring i romtemperatur, må den ferdigfylte sprøyten **brukes innen 21 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet. Du bør notere datoen da sprøyten først tas ut av kjøleskapet, og datoen da den bør kastes.
- Oppbevar sprøytene i originalemballasjen inntil de skal brukes, for å beskytte dem mot lys.
- Ikke oppbevar sprøytene i sterk varme eller kulde.
- Sprøytene skal ikke fryses.

Oppbevar Halimatoz og alle legemidler utilgjengelig for barn.

Hva trenger du til injeksjonen?

Legg gjenstandene nedenfor på en ren, flat overflate.

Inkludert i pakningen:

- Halimatoz ferdigfylt sprøyte (se *Figur A*). Hver sprøyte inneholder 20 mg/0,4 ml av Halimatoz.

Ikke inkludert i pakningen (se *Figur B*):

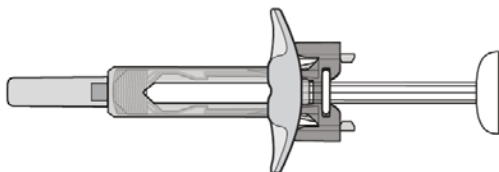
- Alkoholserviett
- Bomullsdott eller kompress
- Spesialbeholder for spisse og skarpe gjenstander



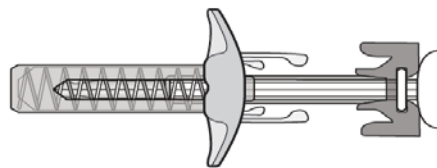
Figur B: materiell som ikke er inkludert i pakningen

Se ”4. Kaste bruke sprøyter” mot slutten av denne bruksanvisningen.

Før injeksjon



Figur C: nålbeskytteren er ikke aktivert – sprøyten er klar til bruk



Figur D: nålbeskytteren er aktivert – ikke bruk

- I et slikt oppsett er nålbeskytteren **IKKE AKTIVERT**.
- Sprøyten er klar til bruk (se Figur C).
- I et slikt oppsett er nålbeskytteren **AKTIVERT**.
- **IKKE BRUK** sprøyten (se Figur D).

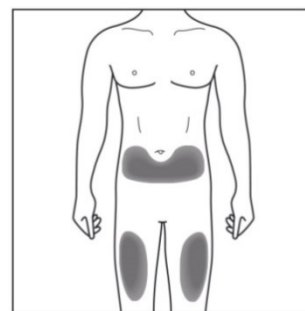
Klargjøre sprøyten

- Ta blisterpakningen med sprøyten ut av kjøleskapet og la den ligge uåpnet på arbeidsflaten i omtrent 15 til 30 minutter, slik at den når romtemperatur og injeksjonen dermed blir mer behagelig.
- Ta sprøyten ut av blisterpakningen.
- Se gjennom vinduet. Oppløsningen skal være fargeløs til svakt gulaktig og klar til lett melkeaktig. Ikke bruk den hvis du ser partikler og/eller misfarging. Hvis utseendet til oppløsningen gjør deg bekymret, kan du rådføre deg med apoteket.
- Ikke bruk sprøyten dersom den har blitt skadet eller nålbeskytteren har blitt aktivert. Lever sprøyten og emballasjen den kom i, tilbake til apoteket.
- Se på utløpsdatoen (EXP) på sprøyten. Ikke bruk sprøyten dersom den er gått ut på dato.

Snakk med apoteket dersom sprøyten ikke består kontrollene nevnt ovenfor.

1. Velg et injeksjonssted:

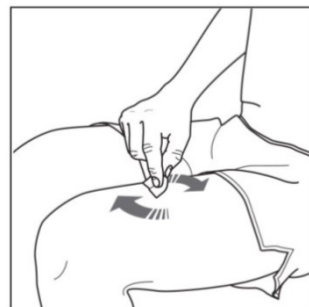
- Anbefalt injeksjonssted er fremsiden av lårene. Du kan også bruke den nedre delen av magen, men ikke området som ligger innenfor 5 cm fra navlen (se Figur E).
- Velg et nytt sted hver gang du setter en injeksjon på deg selv.
- Ikke injiser på et sted hvor huden er øm, har blåmerker, er rødlig, skjellaktig eller hard. Unngå steder med arr eller strekkmerker. Dersom du har psoriasis, bør du **IKKE** injisere direkte i områder med plakpsoriasis.



Figur E: velg injeksjonssted

2. Rengjøre injeksjonsstedet:

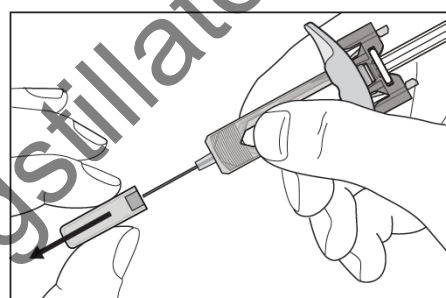
- Vask hendene godt med såpe og vann.
- Rengjør injeksjonsstedet ved å føre en alkoholserviett i sirkelbevegelser. La stedet tørke før du foretar injeksjonen (se *Figur F*).
- Ikke berør det rengjorte området før injeksjonen.



Figur F: rengjør injeksjonsstedet

3. Injisere:

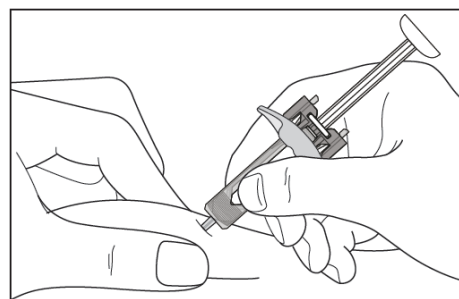
- Trekk forsiktig nålheten rett ut og bort fra sprøyten (se *Figur G*).
- Kast nålheten.
- Du ser kanskje en dråpe med væske på nålespissen. Dette er normalt.



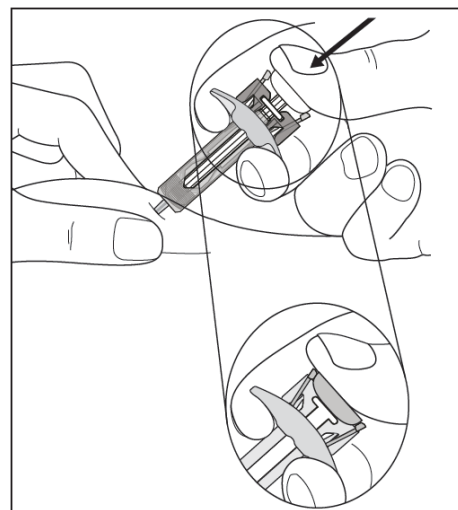
Figur G: trekk ut nålheten

- Ta forsiktig tak i den rengjorte huden på injeksjonsstedet (se *Figur H*).
- Før nålen inn i huden som vist.
- Skyv nålen helt inn for å være sikker på at alt legemiddelet blir gitt

Figur H: før inn nålen

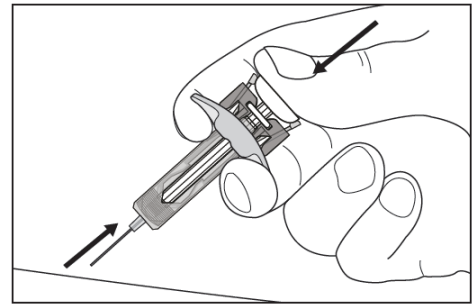


- Hold sprøyten som vist (se *Figur I*).
- Press sakte inn stempelet så langt det går, slik at stempelhodet befinner seg helt mellom vingene til nålbeskytteren.
- Hold stempelet helt inne mens du holder sprøyten på plass i 5 sekunder.



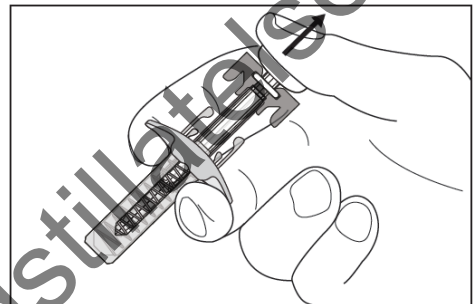
Figur I: hold sprøyten

- **Hold stempelet helt inne** mens du sakte og forsiktig trekker nålen rett ut fra injeksjonsstedet og slipper huden (se Figur J).



Figur J: trekk nålen rett ut

- Slipp stempelet sakte ut, og la nålbeskytteren automatisk dekke over den utstikkende nålen (se Figur K).
- Det kan være litt blod på injeksjonsstedet. Du kan trykke en bomullsdott eller kompress mot injeksjonsstedet og holde det på plass i 10 sekunder. Ikke gni på injeksjonsstedet. Du kan om nødvendig dekke til injeksjonsstedet med et plaster.



Figur K: slipp stempelet sakte ut

4. Kaste brukte sprøyter:

- Kast brukte sprøyter i en spesialbeholder for spisse og skarpe gjenstander (lukkbar, punkteringssikker beholder). Av hensyn til sikkerheten og helsen til deg og andre skal nåler og brukte sprøyter aldri brukes flere ganger.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør legen din eller ditt apotek hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet. Ubrukte legemidler og avfall bør kastes i samsvar med lokale krav.



Dersom du har spørsmål, bør du snakke med en lege, apotek eller sykepleier som kjenner til Halimatoz.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Halimatoz 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 Halimatoz og under behandling med Halimatoz. Ha dette **pasientkortet** på deg under behandlingen og i fire måneder etter din (eller barnets) siste injeksjon med Halimatoz.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Halimatoz er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Halimatoz
3. Hvordan du bruker Halimatoz
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Halimatoz
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Bruksanvisning

1. Hva Halimatoz er og hva det brukes mot

Halimatoz inneholder virkestoffet adalimumab, et legemiddel som virker på kroppens immunforsvar.

Halimatoz brukes til å behandle betennelsessykdommene beskrevet under:

- revmatoid artritt
- polyartikulær juvenil idiopatisk artritt
- entesittrelatert artritt
- Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)
- aksjal spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt
- psoriasisartritt
- psoriasis
- hidrosadenitt
- Crohns sykdom
- ulcerøs kolitt
- ikke-infeksiøs uveitt

Virkestoffet i Halimatoz, adalimumab, er et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som fester seg til et spesifikt mål i kroppen.

Målet til adalimumab er et protein som kalles tumornekrosefaktor (TNF α). Ved betennelsessykdommene ovenfor foreligger det i økte nivåer. Ved å feste seg til TNF α , senker Halimatoz betennelsesprosessen ved disse tilstandene. Halimatoz

Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Halimatoz brukes til å behandle revmatoid artritt hos voksne. Hvis du har moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt, kan det hende du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Halimatoz for å behandle din revmatoid artritt.

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

Halimatoz kan bremse skadevirkninger av sykdommen på bindevev og ben i leddene og kan hjelpe til å forbedre din fysiske funksjon.

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

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt er betennelsessykdommer i leddene som vanligvis først viser seg i barndommen.

Halimatoz brukes til å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos barn og ungdom fra 2 til 17 år og entesittrelatert artritt hos barn og ungdom fra 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 Halimatoz for å behandle sin polyartikulær juvenil idiopatisk artritt eller entesittrelatert artritt.

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt er betennelsessykdommer i ryggsøylen.

Halimatoz brukes til å behandle disse sykdommene 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 Halimatoz for å redusere sykdomstegn og symptomer på sykdommen din.

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.

Halimatoz brukes til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne. Halimatoz brukes også til behandling av alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 4 til 17 år, hvor legemidler som påføres huden, og behandling med ultrafiolett lys ikke har virket godt nok eller ikke er egnet.

Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene assosiert med psoriasis.

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

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 (abscesser) som kan lekke puss. Som oftest påvirkes spesifikke områder av huden, som f.eks. under brystene, i armhulene, innsiden av lårene, lysken og rumpe. Arrdannelse kan også forekomme i berørte områder.

Halimatoz brukes til å behandle hidrosadenitt hos voksne og ungdom over 12 år. Halimatoz 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 Halimatoz.

Crohns sykdom hos voksne og barn

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i fordøyelseskanalen.

Halimatoz brukes til behandling av Crohns sykdom hos voksne og barn fra 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 Halimatoz for å redusere tegn og symptomer på sykdommen.

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tarmen.

Halimatoz brukes til 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 Halimatoz for å redusere tegn og symptomer på sykdommen.

Ikke-infeksiøs uveitt hos voksne og barn

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet. Betennelsen kan føre til nedsatt syn og/eller tilstedeværelse av flytende legemer i øyet (svarte prikker eller ujevne linjer som beveger seg over synsfeltet). Halimatoz virker ved å redusere denne betennelsen.

Halimatoz brukes til å behandle

- Voksne med ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker bakre del av øyet
- Barn over 2 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker fremre del av øyet (regnbuehinnebetennelse)

2. Hva du må vite før du bruker Halimatoz

Bruk ikke Halimatoz

- Dersom du er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du har en alvorlig infeksjon, inkludert tuberkulose, sepsis (blodforgiftning) eller andre opportunistiske infeksjoner (uvanlige infeksjoner forbundet med et svekket immunsystem). Det er viktig at du informerer legen om du har symptomer på infeksjon, som for eksempel feber, sår, tretthet, problemer med tennene (se »Advarsler og forsiktighetsregler»).
- Dersom du har moderat til alvorlig hjertesvikt. Det er viktig at du forteller legen hvis du har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom (se »Advarsler og forsiktighetsregler»).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen din eller apotek før Halimatoz brukes..

Allergisk reaksjon

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

Infeksjoner

- Dersom du har en infeksjon, deriblant langtids- eller lokalisert infeksjon (for eksempel leggsår) må du snakke med legen før du begynner å bruke Halimatoz. Kontakt legen din hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Halimatoz. 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 bakterier, eller andre uvanlige sykdomsfremkallende organismer og blodforgiftning.
- I sjeldne tilfeller kan slike infeksjoner 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 Halimatoz midlertidig.

Tuberkulose (TB)

- 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 Halimatoz-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 mottattforebyggende 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.

Reiser/gjentatte infeksjoner

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

Hepatitt B

- Gi beskjed til legen din dersom du er bærer av hepatitt B-virus (HBV), dersom du har aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror du kan være utsatt for å få HBV. Legen din burde teste deg for HBV. Adalimumab kan reaktivere HBV hos personer som er bærere av dette viruset. I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis du tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV være livstruende.

Alder over 65 år

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

Operasjon eller inngrep i tennene

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

Demyeliniserende sykdom

- Dersom du har eller utvikler en demyeliniserende sykdom (en sykdom som påvirker det isolerende laget rundt nerver, som multipel sklerose) vil legen avgjøre om du kan bruke eller fortsette å bruke Halimatoz. 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.

Vaksinasjon

Halimatoz

- Enkelte vaksiner inneholder levende, men svekkede former av sykdomsfremkallende bakterier eller virus og bør ikke tas under behandling med Halimatoz fordi de kan forårsake infeksjoner. Spør legen din før du får vaksiner. Det anbefales at barn, hvis mulig, vaksineres fullstendig i tråd med gjeldende vaksinasjonsveiledninger før behandling med Halimatoz startes. Hvis du ble behandlet med Halimatoz under graviditet, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en slik 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 Halimatoz under graviditeten, slik at de kan vurdere når barnet ditt burde vaksineres.

Hjertesvikt

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

Halimatoz

Feber, blåmerker, blødninger eller blekhet

- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok av de blodlegemene som forhindrer infeksjoner eller stopper blødninger. Legen din kan bestemme at behandlingen må avbrytes. Kontakt lege snarest hvis barnet ditt får feber som ikke forsvinner, får blåmerker eller blir svært lett eller ser svært blek ut.

Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og ungdom som får adalimumab eller andre TNF α -blokkere. Personer med mer alvorlig revmatoid artritt som har hatt sykdommen i lang tid kan ha høyere risiko enn gjennomsnittet for å få lymfom (kreft som angriper lymfesystemet) og leukemi (krefttyper som angriper blod og benmarg). Hvis du tar Halimatoz, 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 Halimatoz.

- Tilfeller av ikke-melanom hudkreft har blitt sett hos pasienter som får adalimumab. Fortell legen din hvis nye hudlesjoner (unormale forandringer på huden) viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende hudlesjoner 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 α -blokkere. Dersom du har KOLS, eller er storrøyker, skal du snakke med legen din om behandling med en TNF α -blokker passer for deg.

Autoimmune sykdommer

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

Barn og ungdom

- Ikke gi Halimatoz til barn med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt under alderen 2 år.
- Ikke gi Halimatoz til barn med pediatrik plakkpsoriasis eller pediatrik ulcerøs kolitt under alderen 4 år.
- Ikke gi Halimatoz til barn med pediatrik Crohns sykdom under alderen 6 år.
- Ikke bruk 40 mg ferdigfylt sprøyte dersom andre doser enn 40 mg er anbefalt.

Andre legemidler og Halimatoz

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

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

Du må ikke ta Halimatoz sammen med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept på grunn av økt risiko for alvorlig infeksjon. Det anbefales ikke å kombinere adalimumab eller andre TNF-antagonister med anakinra eller abatacept på grunn av risikoen for infeksjoner, heriblant alvorlige infeksjoner og andre mulige samvirkninger mellom legemidlene. 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 Halimatoz.
- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Halimatoz bør kun brukes under graviditet dersom det er nødvendig.
- I henhold til en studie på gravide var det ingen større risiko for fosterskader når moren hadde fått adalimumab under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått adalimumab.

- Halimatoz kan brukes under amming.
- Dersom du får Halimatoz under svangerskapet, kan barnet ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet og annet helsepersonell om bruk av Halimatoz under svangerskapet, før spedbarnet får noen vaksiner (for mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Kjøring og bruk av maskiner

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

Halimatoz 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 Halimatoz

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

Halimatoz er tilgjengelig som 40 mg penn, og ferdigfylt sprøyte på henholdsvis 20 mg og 40 mg, slik at pasienter kan administrere en full dose på 20 mg eller 40 mg.

Revmatoid artritt, psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom eller aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt		
Alder og kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	40 mg annenhver uke som en enkeltdose	<p>Ved revmatoid artritt fortsetter behandlingen med metotreksat mens du bruker Halimatoz. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet, kan Halimatoz gis alene.</p> <p>Hvis du har revmatoid artritt og ikke får behandling med metotreksat mens du behandles med Halimatoz, kan legen din bestemme å gi deg 40 mg Halimatoz hver uke eller 80 mg annenhver uke.</p>

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt		
Alder og kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn, ungdom og voksne over 2 år som veier 30 kg eller mer	40 mg annenhver uke	Ikke aktuelt
Barn, ungdom og voksne over 2 år som veier 10 kg til under 30 kg	20 mg annenhver uke	Ikke aktuelt

Entesittrelatert artritt		
Alder og kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 30 kg eller mer	40 mg annenhver uke	Ikke aktuelt
Barn og ungdom over 6 år som veier 15 kg til under 30 kg	20 mg annenhver uke	Ikke aktuelt

Psoriasis		
Alder og kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 80 mg (som 2 injeksjoner à 40 mg på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke med start én uke etter den første dosen.	Du bør fortsette med injeksjoner av Halimatoz så lenge som legen har gitt beskjed om det. Dersom denne dosen ikke virker godt nok, kan legen din øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Pediatrik plakkpsoriasis		
Alder og kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer	Første dose på 40 mg, etterfulgt av 40 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Ikke aktuelt
Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg	Første dose på 20 mg, etterfulgt av 20 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.	Ikke aktuelt

Hidrosadenitt		
Alder og kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	<p>Første dose på 160 mg (som 4 injeksjoner à 40 mg på én dag eller 2 injeksjoner à 40 mg daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av en dose på 80 mg (som 2 injeksjoner à 40 mg på en dag) to uker senere.</p> <p>Etter ytterligere to uker, fortsettes det med en dose på 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke, som forskrevet av legen din.</p>	<p>Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.</p>
Ungdom fra 12 til 17 år, som veier 30 kg eller mer	<p>Første dose på 80 mg (som 2 injeksjoner à 40 mg på en dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra en uke senere.</p>	<p>Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom denne dosen ikke virker godt nok.</p> <p>Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.</p>

Crohns sykdom		
Alder og kroppsvekt	Hvor mye og hvor skal du ta?	Merknader
Voksne	<p>Første dose på 80 mg (som 2 injeksjoner à 40 mg på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter to uker etter den første dosen.</p> <p>Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en første dose på 160 mg (som 4 injeksjoner à 40 mg på en dag eller 2 injeksjoner à 40 mg daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som 2 injeksjoner à 40 mg på en dag) to uker senere.</p> <p>Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.</p>	<p>Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom denne dosen ikke virker godt nok.</p>

Pediatriisk Crohns sykdom		
Alder og kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier 40 kg eller mer	<p>Første dose på 80 mg (som 2 injeksjoner à 40 mg på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter to uker etter den første dosen.</p> <p>Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen forskrive en første dose på 160 mg (som 4 injeksjoner à 40 mg på én dag eller 2 injeksjoner à 40 mg per dag to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som 2 injeksjoner à 40 mg på én dag) to uker senere.</p> <p>Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.</p>	Dersom denne dosen ikke virker godt nok, kan ditt barns lege øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.
Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier mindre enn 40 kg	<p>Første dose på 40 mg, etterfulgt av 20 mg annenhver uke med start to uker senere.</p> <p>Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen forskrive en første dose på 80 mg (som 2 injeksjoner à 40 mg på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.</p> <p>Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.</p>	Dersom denne dosen ikke virker godt nok, kan ditt barns lege øke doseringsfrekvensen til 20 mg hver uke.

Ulcerøs kolitt		
Alder og kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	<p>Første dose på 160 mg (som 4 injeksjoner à 40 mg på én dag eller 2 injeksjoner à 40 mg daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av en dose på 80 mg (som 2 injeksjoner à 40 mg på en dag) to uker senere.</p> <p>Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.</p>	Dersom denne dosen ikke virker godt nok, kan legen din øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Ikke-infeksiøs uveitt		
Alder og kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 80 mg (som 2 injeksjoner à 40 mg), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke etter den første dosen.	Behandling med kortikosteroider eller andre legemidler som påvirker immunsystemet kan fortsette under behandling med Halimatoz ved ikke-infeksiøs uveitt. Halimatoz kan også gis alene. Du bør fortsette med injeksjoner av Halimatoz så lenge som legen har gitt beskjed om det.
Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer	40 mg annenhver uke sammen med metotreksat	Legen til barnet ditt kan også forskrive en første dose på 80 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.
Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg	20 mg annenhver uke sammen med metotreksat	Legen til barnet ditt kan også forskrive en første dose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.

Metode og administrasjonsmåte

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

Detaljerte anvisninger om hvordan du injiserer Halimatoz, er angitt i pkt. 7, "Bruksanvisning".

Dersom du tar for mye av Halimatoz

Dersom du ved et uhell injiserer Halimatoz oftere enn legen har forskrevet, oppsøk legen din eller farmasøyt på apotek og fortell at du har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen for legemidlet, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Halimatoz

Dersom du har glemt å ta Halimatoz, 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 Halimatoz

Beslutningen om å avbryte behandling med Halimatoz bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake etter dersom du avbryter 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 opptil 4 måneder etter siste injeksjon med Halimatoz.

Dersom du merker noen av de følgende tegnene på allergisk reaksjon eller hjertesvikt, **skal du umiddelbart søke medisinsk hjelp**

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

Følgende bivirkninger 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,
- 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 hjertet slår raskt,
- høyt blodtrykk,

- rødme,
- blodansamling (hematom),
- hoste,
- astma,
- kortpusthet,
- mageblødning,
- dyspepsi (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 (ansamling av væske i kroppen som får det berørte vevet til å hovne opp),
- feber,
- reduksjon i blodplater som øker risiko for blødning eller blåmerke,
- svekket heling.

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

- opportunistiske infeksjoner (inkludert tuberkulose og andre infeksjoner som oppstår ved svekket immunforsvar),
- nevrologiske sykdommer (inkludert hjernehinnebetennelse),
- øyebetennelser,
- bakterieinfeksjoner,
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen),
- kreft, inkludert kreft som påvirker lymfesystemet (lymfom) og melanom (en type hudkreft),
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis i form av sykdommen sarkoidose),
- vaskulitt (betennelse i blodårene),
- skjelving,
- nevropati (skade på nerver),
- slag,
- dobbeltsyn,
- hørseltap, øresus,
- følelse av at hjertet slår uregelmessig,
- hjerteproblemer som forårsaker andpustenhet eller hevelse i ankler,
- hjerteinfarkt,
- en utposning på veggen av en stor pulsåre, betennelse og blodpropp i en blodåre, blokade av et blodkar,
- lungesykdom som forårsaker andpustenhet (inkludert betennelse),
- lungeemboli (blodpropp i en blodåre i lungene),
- pleuravæske (unormal samling av væske i lungesekken),
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg,
- svelgeproblemer,
- opphovnet ansikt,

- betennelse i galleblæren, gallestein,
- fettlever (ansamling av fett i leverceller),
- nattesvette,
- arrdannelse,
- unormal muskeltap,
- systemisk lupus erythematosus (en immun sykdom, inkludert betennelser i hud, hjerte, lunge, ledd og andre organer),
- søvnforstyrrelser,
- impotens,
- betennelser.

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

- leukemi (kreft som påvirker blod og benmarg),
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk,
- multipel sklerose,
- nerveforstyrrelser (som betennelse på øyets synsnerve og Guillain-Barré syndrom, som kan forårsake muskelsvakhet, unormale sanseinntrykk, prikking i armene og overkroppen),
- hjertet slutter å pumpe,
- lungefibrose (arrdannelse i lungene),
- hull på tarmen (perforasjon),
- hepatitt (leverbetennelse),
- reaktivering av hepatitt B,
- autoimmun hepatitt (leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunforsvar),
- betennelse i blodkarene i huden,
- Stevens-Johnson syndrom (livstruende reaksjon med influensalignende symptomer og væskende utslett),
- ansiktsødem (opphovning) i forbindelse med allergiske reaksjoner,
- erythema multiforme (hudutslett med inflammasjon),
- lupuslignende syndrom,
- angioødem (lokalisert opphovning av huden),
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelig data)

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig),
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft),
- Kaposi sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 8. Kaposi sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden,
- 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,
- forhøyede 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. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget.

Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Halimatoz

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

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

Alternativ oppbevaring:

Ved behov (for eksempel når du er på reise) kan Halimatoz oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) for en periode på maksimum 21 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur **må sprøyten brukes innen 21 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet. Du bør notere datoen når sprøyten først tas ut fra kjøleskapet, og datoen for når den burde bli kastet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør legen din eller på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Halimatoz

- Virkestoffet er adalimumab. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 40 mg adalimumab i 0,8 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er adipinsyre, sitronsyremonohydrat, natriumklorid, mannitol, polysorbat 80, saltsyre, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Halimatoz ferdigfylt sprøyte ser ut og innholdet i pakningen

Halimatoz 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte leveres som en 0,8 ml, klar til lett melkeaktig, fargeløs til svakt gul oppløsning.

Halimatoz leveres i en klar engangssprøyte av type I-glass med nål i rustfritt stål, nålbeskytter, fingerstopper, nålhette i gummi og stempel i plast, som inneholder 0,8 ml oppløsning.

Pakninger inneholder 1 og 2 ferdigfylte sprøyter med Halimatoz.
Flerpakninger inneholder 6 ferdigfylte sprøyter med Halimatoz (3 pakninger à 2).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Halimatoz er tilgjengelig som ferdigfylt sprøyte og som ferdigfylt penn (SensoReady).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Østerrike

Tilvirker

Sandoz GmbH Schaftebau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Østerrike

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 21222872

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija

Sandoz d.d. Pārstāyniecība Latvijā
Tel: +371 67 892 006

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 196 40 00

România

Sandoz SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 010 6133 400

United Kingdom

Sandoz Limited
Tel: +44 1276 69 8020

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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

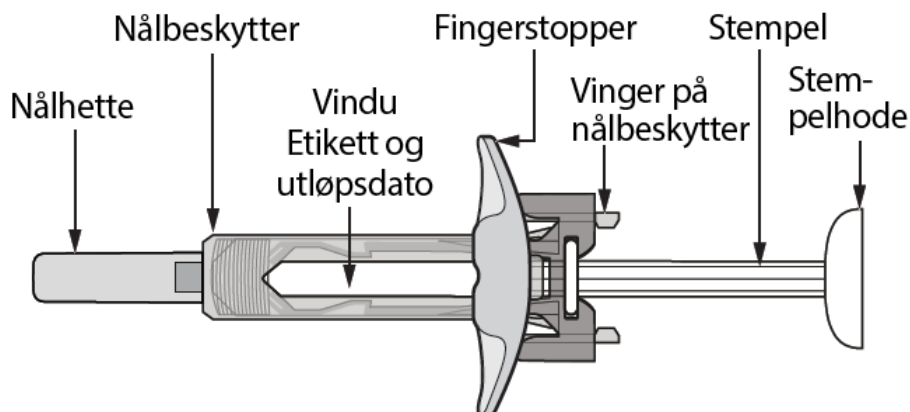
7. Bruksanvisning

Det er viktig at du følger disse anvisningene, slik at du unngår mulige infeksjoner og kan være sikker på at du bruker legemiddelet på riktig måte.

Du må lese, forstå og følge denne bruksanvisningen før du injiserer Halimatoz. Helsepersonell bør vise deg hvordan du forbereder og injiserer Halimatoz på riktig måte ved hjelp av den ferdigfylte sprøyten,

før du bruker den for første gang. Snakk med helsepersonell dersom du har spørsmål.

Halimatoz ferdigfylt engangssprøyte med nålbeskytter og avtakbar fingerstopper



Figur A: Halimatoz ferdigfylt sprøyte med nålbeskytter og avtakbar fingerstopper

Det er viktig at du:

- **ikke åpner** ytterkartongen før du er klar til å bruke sprøyten
- **ikke bruker** sprøyten dersom forseglingen på blisterpakningen er brutt, da den kanskje ikke er trygg å bruke
- **aldri lar** sprøyten ligge uten tilsyn slik at andre kan tukle med den
- **ikke rister** sprøyten
- **ikke bruker** sprøyten dersom du mister den og den ser skadet ut, eller dersom du mister den med nålhetten tatt av
- **ikke tar av** nålhetten før rett før du skal sette en injeksjon
- **ikke berører** vingene til nålbeskytteren før bruk. I så fall kan nålbeskytteren bli aktivert for tidlig. **Ikke ta av** fingerstopperen før injeksjonen.
- injiserer Halimatoz 15–30 minutter etter at du har tatt den ferdigfylte sprøyten ut av kjøleskapet, slik at injeksjonen blir mer behagelig
- kaster sprøyten med det samme du har brukt den. **Ikke bruk sprøyter flere ganger.** Se ”4. Kaste brukte sprøyter” mot slutten av denne bruksanvisningen.

Hvordan bør du oppbevare Halimatoz?

- Oppbevar ytterkartongen med sprøytene i et kjøleskap, ved mellom 2 °C og 8 °C.
- Ved behov (for eksempel når du er på reise), kan Halimatoz oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) i en periode på maks. 21 dager – men må beskyttes mot lys. Fra det øyeblikk den tas ut av kjøleskapet for oppbevaring i romtemperatur, må den ferdigfylte sprøyten **brukes innen 21 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet. Du bør notere datoen da sprøyten først tas ut av kjøleskapet, og datoen da den bør kastes.
- Oppbevar sprøytene i originalemballasjen inntil de skal brukes, for å beskytte dem mot lys.
- Ikke oppbevar sprøytene i sterk varme eller kulde.
- Sprøytene skal ikke fryses.

Oppbevar Halimatoz og alle legemidler utilgjengelig for barn.

Hva trenger du til injeksjonen?

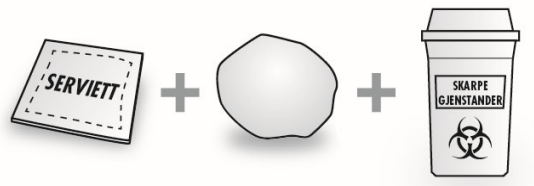
Legg gjenstandene nedenfor på en ren, flat overflate.

Inkludert i pakningen:

- Halimatoz ferdigfylt sprøyte (se Figur A). Hver sprøyte inneholder 40 mg/0,8 ml av Halimatoz.

Ikke inkludert i pakningen (se *Figur B*):

- Alkoholserviett
- Bomullsdott eller kompress
- Beholder for spisse og skarpe gjenstander



Figur B: materiell som ikke er inkludert i pakningen

Se ”4. **Kaste bruke sprøyter**” mot slutten av denne bruksanvisningen.

Før injeksjon



Figur C: nålbeskytteren er ikke aktivert – sprøyten er klar til bruk

Figur D: nålbeskytteren er aktivert – ikke bruk

- I et slikt oppsett er nålbeskytteren **IKKE AKTIVERT**.
- Sprøyten er klar til bruk (se *Figur C*).
- I et slikt oppsett er nålbeskytteren **AKTIVERT**.
- **IKKE BRUK** sprøyten (se *Figur D*).

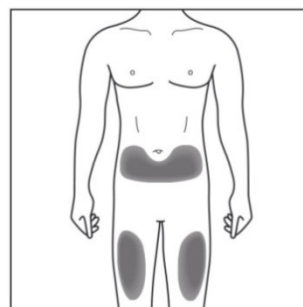
Klargjøre sprøyten

- Ta blisterpakningen med den ferdigfylte sprøyten ut av kjøleskapet og la den ligge uåpnet på arbeidsflaten i omtrent 15 til 30 minutter, slik at den oppnår romtemperatur, dette fører til at injeksjonen blir mer behagelig.
- Ta sprøyten ut av blisterpakningen.
- Se gjennom vinduet. Oppløsningen skal være fargeløs til svakt gulaktig og klar til lett melkeaktig. Ikke bruk den hvis du ser partikler og/eller misfarging. Hvis utseendet til oppløsningen gjør deg bekymret, kan du ta kontakt med apoteket.
- Ikke bruk sprøyten dersom den har blitt skadet eller nålbeskytteren har blitt aktivert. Lever sprøyten og emballasjen den kom i, tilbake til apoteket.
- Se på utløpsdatoen (EXP) på sprøyten. Ikke bruk sprøyten dersom den er gått ut på dato.

Snakk med apoteket dersom sprøyten ikke består kontrollene nevnt ovenfor.

2. Velge injeksjonssted:

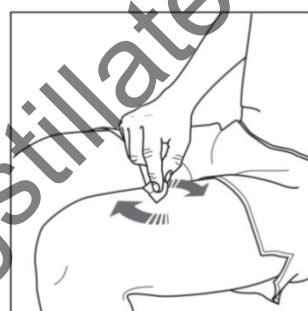
- Anbefalt injeksjonssted er fremsiden av lårene. Du kan også bruke den nedre delen av magen, men ikke området som ligger innenfor 5 cm fra navlen (se *Figur E*).
- Velg et nytt sted hver gang du setter en injeksjon på deg selv.
- Ikke injiser på et sted hvor huden er øm, har blåmerker, er rødlig, skjellaktig eller hard. Unngå steder med arr eller strekkmerker. Dersom du har psoriasis, bør du IKKE injisere direkte i områder med plakkpsoriasis.



Figur E: velg injeksjonssted

3. Rengjøre injeksjonsstedet:

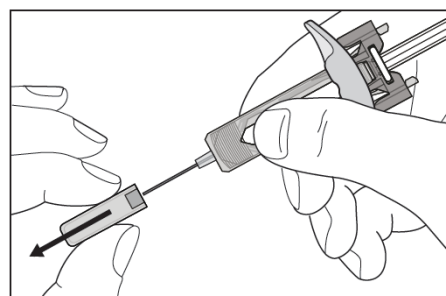
- Vask hendene godt med såpe og vann.
- Rengjør injeksjonsstedet ved å føre en alkoholserviett i sirkelbevegelser. La stedet tørke før du foretar injeksjonen (se *Figur F*).
- Ikke berør det rengjorte området før injeksjonen.



Figur F: rengjør injeksjonsstedet

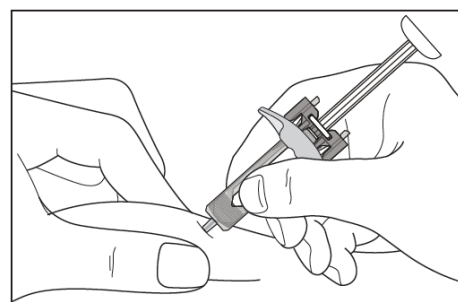
4. Injisere:

- Trekk forsiktig nålheten rett ut og bort fra sprøyten (se *Figur G*).
- Kast nålheten.
- Du ser kanskje en dråpe med væske på nålespissen. Dette er normalt.



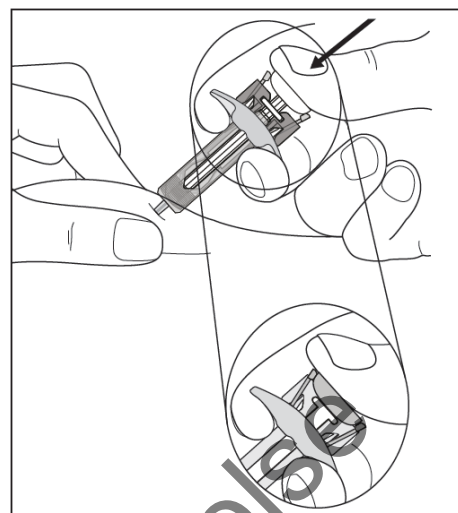
Figur G: trekk ut nålheten

- Ta forsiktig tak i den rengjorte huden på injeksjonsstedet (se *Figur H*).
- Før nålen inn i huden som vist.
- Skyv nålen helt inn for å være sikker på at alt legemiddelet blir gitt



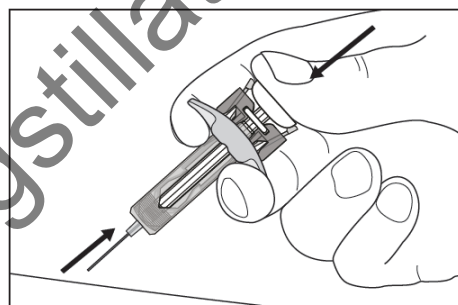
Figur H: før inn nålen

- Hold sprøyten som vist (se *Figur I*).
- Skyv sakte inn stempelet så langt det går, slik at stempelhodet befinner seg helt mellom vingene til nålbeskytteren.
- Hold stempelet helt inne mens du holder sprøyten på plass i 5 sekunder.



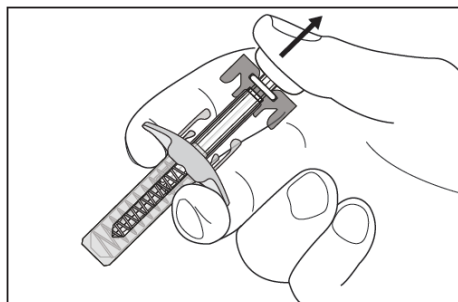
Figur I: hold sprøyten

- **Hold stempelet helt inne** mens du sakte og forsiktig trekker nålen rett ut fra injeksjonsstedet og slipper huden (se *Figur J*).



Figur J: trekk nålen rett ut

- Slipp stempelet sakte ut, og la nålbeskytteren automatisk dekke over den utstikkende nålen (se *Figur K*).
- Det kan være litt blod på injeksjonsstedet. Du kan trykke en bomullsdott eller kompress mot injeksjonsstedet og holde det på plass i 10 sekunder. Ikke gni på injeksjonsstedet. Du kan om nødvendig dekke til injeksjonsstedet med et plaster.



Figur K: slipp stempelet sakte ut

4. Kaste brukte sprøyter:

- Kast brukte sprøyter i en spesialbeholder for spisse og skarpe gjenstander (lukkbar, punkteringssikker beholder). Av hensyn til sikkerheten og helsen til deg og andre, skal nåler og brukte sprøyter aldri brukes flere ganger.
- 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. Ubrukte legemidler og avfall bør kastes i samsvar med lokale krav.



Dersom du har spørsmål, bør du snakke med lege, apotek eller sykepleier som har kunnskap om Halimatoz.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Halimatoz 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 Halimatoz og under behandling med Halimatoz. Ha dette **pasientkortet** på deg under behandlingen og i fire måneder etter din (eller barnets) siste injeksjon med Halimatoz.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Halimatoz er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Halimatoz
3. Hvordan du bruker Halimatoz
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Halimatoz
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Bruksanvisning

1. Hva Halimatoz er og hva det brukes mot

Halimatoz inneholder virkestoffet adalimumab, et legemiddel som virker på kroppens immunforsvar.

Halimatoz brukes til å behandle betennelsessykdommene beskrevet under:

- 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
- ikke-infeksiøs uveitt

Virkestoffet i Halimatoz, adalimumab, er et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som fester seg til et spesifikt mål i kroppen.

Målet til adalimumab er et protein som kalles tumornekrosefaktor (TNF α). Ved betennelsessykdommene ovenfor foreligger det i økte nivåer. Ved å feste seg til TNF α , senker Halimatoz betennelsesprosessen ved disse tilstandene. Halimatoz

Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Halimatoz brukes til å behandle revmatoid artritt hos voksne. Hvis du har moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt, kan det hende du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Halimatoz. Halimatoz

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

Halimatoz kan bremse skadevirkninger av sykdommen på bindevev og ben i leddene og kan hjelpe til å forbedre din fysiske funksjon.

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

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt er betennelsessykdommer i leddene som vanligvis først viser seg i barndommen.

Halimatoz brukes til å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos barn og ungdom fra 2 til 17 år og entesittrelatert artritt hos barn og ungdom fra 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 Halimatoz for å behandle sin polyartikulær juvenil idiopatisk artritt eller entesittrelatert artritt.

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt er betennelsessykdommer i ryggøylen.

Halimatoz brukes til å behandle disse sykdommene 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 Halimatoz for å redusere sykdomstegn og symptomer på sykdommen din.

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.

Halimatoz brukes til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne. Halimatoz brukes til behandling av alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 4 til 17 år, hvor legemidler som påføres huden, og behandling med ultrafiolett lys ikke har virket godt nok eller ikke er egnet.

Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene assosiert med psoriasis.

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

Hidrosadenitt hos voksne og ungdom

Hidrosadenitt (også kalt svettekjertelbetennelse) er en langvarig 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.

Halimatoz brukes til å behandle hidrosadenitt hos voksne og ungdom over 12 år. Halimatoz 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 Halimatoz.

Crohns sykdom hos voksne og barn

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i fordøyelseskanalen.

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

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tarmen.

Halimatoz brukes til 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 Halimatoz 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. Betennelsen kan føre til nedsatt syn og/eller tilstedeværelse av flytende legemer i øyet (svarte prikker eller ujevne linjer som beveger seg over synsfeltet). Halimatoz virker ved å redusere denne betennelsen.

Halimatoz brukes til å behandle

- Voksne med ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker bakre del av øyet
- Barn over 2 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker fremre del av øyet (regnbuehinnebetennelse)

2. Hva du må vite før du bruker Halimatoz

Bruk ikke Halimatoz

- 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, sepsis (blodforgiftning) eller andre opportunistiske infeksjoner (uvanlige infeksjoner forbundet med et svekket immunsystem). Det er viktig at du informerer legen om du har symptomer på infeksjon, som for eksempel feber, sår, tretthet, problemer med tennene (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).
- Dersom du har moderat til alvorlig hjertesvikt. Det er viktig at du forteller legen hvis du har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen din eller apotek før du bruker Halimatoz.

Allergisk reaksjon

- Dersom du har allergiske reaksjoner med symptomer som tetthet eller piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å injisere Halimatoz, 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 Halimatoz. Kontakt lege hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Halimatoz. 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 bakterier, eller andre uvanlige sykdomsfremkallende organismer og blodforgiftning.
- I sjeldne tilfeller kan slike infeksjoner være livstruende. Det er viktig å fortelle legen om eventuelle symptomer som feber, sår, tetthet eller problemer med tennene. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen med Halimatoz midlertidig.

Tuberkulose (TB)

- 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 Halimatoz-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 fått 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.

Reiser/gjentatte infeksjoner

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

Hepatitt B

- Gi beskjed til legen din dersom du er bærer av hepatitt B (HBV), dersom du har aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror du kan være utsatt for å få HBV. Legen din burde teste deg for HBV. Adalimumab kan reaktivere HBV 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 Halimatoz. Du og legen din bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens du blir behandlet med Halimatoz. Det er viktig at du forteller legen din dersom du får symptomer på infeksjoner, for eksempel feber, sår, trøtthet eller tannproblemer.

Operasjon og inngrep i tennene

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

Demyeliniserende sykdom

- Dersom du har eller utvikler en demyeliniserende sykdom (en sykdom som påvirker det isolerende laget rundt nerver), som multipel sklerose, vil legen avgjøre om du kan bruke Halimatoz. 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.

Vaksinasjoner

- Enkelte vaksiner inneholder levende, men svekkede former av sykdomsfremkallende bakterier eller virus og bør ikke tas under behandling med Halimatoz fordi de kan forårsake infeksjoner. Spør legen din før du får vaksiner. Det anbefales at barn får alle vaksiner som er planlagt for aldersgruppen deres, før de starter behandling med Halimatoz. Hvis du behandles med Halimatoz under graviditet, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en infeksjon inntil omtrent fem måneder etter siste dose som du mottar under graviditeten. Det er viktig at du forteller ditt spedbarns leger og annet helsepersonell at du brukte Halimatoz under graviditeten, slik at de kan vurdere når barnet ditt burde vaksineres.

Hjertesvikt

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

Feber, blåmerker, blødninger eller blekhet

- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok av de blodlegemene som forhindrer infeksjoner eller stopper blødninger. Legen din kan bestemme at behandlingen må avbrytes. Kontakt lege snarest hvis barnet ditt får feber som ikke forsvinner, får blåmerker eller blir svært lett eller ser svært blek ut.

Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og voksne som får adalimumab eller andre TNF α -blokkere. Personer med mer alvorlig revmatoid artritt som har hatt sykdommen i lang tid kan ha høyere risiko enn gjennomsnittet for å få lymfom og leukemi (krefttyper som angriper blodlegemer og benmarg). Hvis du tar Halimatoz, 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 Halimatoz.
- Tilfeller av ikke-melanom hudkreft har blitt sett hos pasienter som får adalimumab. Fortell

legen din hvis nye hudlesjoner (unormale forandringer på huden) viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende hudlesjoner 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 α -blokkere. Dersom du har KOLS, eller er stortrøyker, skal du snakke med legen din om behandling med en TNF α -blokker passer for deg.

Autoimmune sykdommer

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

Barn og ungdom

- Ikke gi Halimatoz til barn med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt under alderen 2 år.
- Ikke gi Halimatoz til barn med pediatrik plakkpsoriasis eller pediatrik ulcerøs kolitt under alderen 4 år.
- Ikke gi Halimatoz til barn med pediatrik Crohns sykdom under alderen 6 år.
- Ikke bruk 40 mg ferdigfylt penn dersom andre doser enn 40 mg er anbefalt.

Andre legemidler og Halimatoz

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

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

Du må ikke ta Halimatoz sammen med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept på grunn av økt risiko for alvorlig infeksjon. Det anbefales ikke å kombinere adalimumab eller andre TNF-antagonister med anakinra eller abatacept på grunn av risikoen for infeksjoner, heriblant alvorlige infeksjoner og andre mulige samvirkninger mellom legemidlene. 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 Halimatoz.
- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Halimatoz bør kun brukes under graviditet dersom det er nødvendig.
- I henhold til en studie på gravide var det ingen større risiko for fosterskader når moren hadde fått adalimumab under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått adalimumab.
- Halimatoz kan brukes under amming.

- Dersom du bruker Halimatoz 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 Halimatoz under graviditeten, før spedbarnet vaksineres (for mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Kjøring og bruk av maskiner

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

Halimatoz inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 0,4 ml dose, dvs. så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Halimatoz

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

Halimatoz er tilgjengelig som 40 mg penn, og ferdigfylt sprøyte på henholdsvis 20 mg og 40 mg, slik at pasienter kan administrere en full dose på 20 mg eller 40 mg.

Revmatoid artritt, psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom eller aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt		
Alder og kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	40 mg annenhver uke som en enkeltdose	<p>Ved revmatoid artritt fortsetter behandlingen med metotreksat mens du bruker Halimatoz. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet, kan Halimatoz gis alene.</p> <p>Hvis du har revmatoid artritt og ikke får behandling med metotreksat mens du behandles med Halimatoz, kan legen din bestemme å gi deg 40 mg Halimatoz hver uke eller 80 mg annenhver uke.</p>

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt		
Alder og kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn, ungdom og voksne over 2 år som veier 30 kg eller mer	40 mg annenhver uke	Ikke aktuelt
Barn, ungdom og voksne over 2 år som veier 10 kg til under 30 kg	20 mg annenhver uke	Ikke aktuelt

Entesittrelatert artritt		
Alder og kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 30 kg eller mer	40 mg annenhver uke	Ikke aktuelt
Barn og ungdom over 6 år som veier 15 kg til under 30 kg	20 mg annenhver uke	Ikke aktuelt

Psoriasis		
Alder og kroppsvekt	Hvor mye og hvor du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 80 mg (som 2 injeksjoner à 40 mg på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke med start én uke etter den første dosen.	Du bør fortsette med injeksjoner av Halimatoz så lenge som legen har gitt beskjed om det. Dersom denne dosen ikke virker godt nok, kan legen din øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Pediatrik plakkpsoriasis		
Alder og kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer	Første dose på 40 mg, etterfulgt av 40 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Ikke aktuelt
Barn og ungdom fra til 17 år som veier fra 15 kg til under 30 kg	Første dose på 20 mg, etterfulgt av 20 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.	Ikke aktuelt

Hidrosadenitt		
Alder og kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	<p>Første dose på 160 mg (som 4 injeksjoner à 40 mg på én dag eller 2 injeksjoner à 40 mg daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av en dose på 80 mg (som 2 injeksjoner à 40 mg på en dag) to uker senere.</p> <p>Etter ytterligere to uker, fortsettes det med en dose på 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke, som forskrevet av legen din.</p>	<p>Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.</p>
Ungdom fra 12 til 17 år, som veier 30 kg eller mer	<p>Første dose på 80 mg (som 2 injeksjoner à 40 mg på en dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra en uke senere.</p>	<p>Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom denne dosen ikke virker godt nok.</p> <p>Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.</p>

Crohns sykdom		
Alder og kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	<p>Første dose på 80 mg (som 2 injeksjoner à 40 mg på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter to uker etter den første dosen.</p> <p>Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en første dose på 160 mg (som 4 injeksjoner à 40 mg på en dag eller 2 injeksjoner à 40 mg daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som 2 injeksjoner à 40 mg på en dag) to uker senere.</p> <p>Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.</p>	<p>Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom denne dosen ikke virker godt nok.</p>

Pediatrik Crohns sykdom		
Alder og kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier 40 kg eller mer	<p>Første dose på 80 mg (som 2 injeksjoner à 40 mg på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter to uker etter den første dosen.</p> <p>Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som 4 injeksjoner à 40 mg på én dag eller 2 injeksjoner à 40 mg per dag to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som 2 injeksjoner à 40 mg på én dag) to uker senere.</p> <p>Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.</p>	Dersom denne dosen ikke virker godt nok, kan ditt barns lege øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.
Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier mindre enn 40 kg	<p>Første dose på 40 mg, etterfulgt av 20 mg annenhver uke med start to uker senere.</p> <p>Dersom er behov for en raskere respons, kan legen forskrive en første dose på 80 mg (som 2 injeksjoner à 40 mg på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.</p> <p>Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.</p>	Dersom denne dosen ikke virker godt nok, kan ditt barns lege øke doseringsfrekvensen til 20 mg hver uke.

Ulcerøs kolitt		
Alder og kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	<p>Første dose på 160 mg (som 4 injeksjoner à 40 mg på én dag eller 2 injeksjoner à 40 mg daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av en dose på 80 mg (som 2 injeksjoner à 40 mg på en dag) to uker senere.</p> <p>Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.</p>	Dersom denne dosen ikke virker godt nok, kan legen din øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Ikke-infeksiøs uveitt		
Alder og kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 80 mg (som 2 injeksjoner à 40 mg), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter én uke etter den første dosen.	Behandling med kortikosteroider eller andre legemidler som påvirker immunsystemet kan fortsette under behandling med Halimatoz ved ikke-infeksiøs uveitt. Halimatoz kan også gis alene. Du bør fortsette med injeksjoner av Halimatoz så lenge som legen har gitt beskjed om det.
Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer	40 mg annenhver uke sammen med metotreksat	Legen til barnet ditt kan også forskrive en første dose på 80 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.
Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg	20 mg annenhver uke sammen med metotreksat	Legen til barnet ditt kan også forskrive en første dose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.

Metode og administrasjonsmåte

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

Detaljerte anvisninger om hvordan du injiserer Halimatoz, er angitt i pkt. 7, ”**Bruksanvisning**”.

Dersom du tar for mye av Halimatoz

Dersom du ved et uhell injiserer Halimatoz oftere enn du skal, oppsøk legen din eller farmasøyt på apotek og forklar at du har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen til legemidlet, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Halimatoz

Dersom du har glemt å ta Halimatoz, 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 Halimatoz

Beslutningen om å avbryte behandling med Halimatoz bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake dersom du avbryter 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 opptil 4 måneder etter siste injeksjon med Halimatoz.

Dersom du merker noen av de følgende tegnene på allergisk reaksjon eller hjertesvikt, **skal du umiddelbart søke medisinsk hjelp**

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

Følgende bivirkninger 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,
- 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,
- søvnevansker,
- 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 hjertet slår raskt,
- høyt blodtrykk,

- rødme,
- blodansamling (hematom),
- hoste,
- astma,
- kortpusthet,
- mageblødning,
- dyspepsi (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 (ansamling av væske i kroppen som får det berørte vevet til å hovne opp),
- feber,
- reduksjon i blodplater som øker risiko for blødning eller blåmerke,
- svekket heling.

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

- uvanlige infeksjoner (inkludert tuberkulose og andre infeksjoner som oppstår ved svekket immunforsvar),
- nevrologiske sykdommer (inkludert hjernehinnebetennelse),
- øyebetennelser,
- bakterieinfeksjoner,
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen),
- kreft, inkludert kreft som påvirker lymfesystemet (lymfom) og melanom (en type hudkreft),
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vanligvis i form av sykdommen sarkoidose),
- vaskulitt (betennelse i blodårene),
- skjelving,
- nevropati (skade på nerver),
- slag,
- dobbeltsyn,
- hørseltap, øresus,
- følelse av at hjertet slår uregelmessig,
- hjerteproblemer som forårsaker andpustenhet eller hevelse i ankler,
- hjerteinfarkt,
- en utposning på veggen av en stor pulsåre, betennelse og blodpropp i en blodåre, blokkade av et blodkar,
- lungesykdom som forårsaker andpustenhet (inkludert betennelse),
- lungeemboli (blodpropp i en blodåre i lungene),
- pleuravæske (unormal samling av væske i lungesekken),
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg,
- svelgeproblemer,
- opphovnet ansikt,

- betennelse i galleblæren, gallestein,
- fettlever (ansamling av fett i leverceller),
- nattesvette,
- arrdannelse,
- unormal muskeltap,
- systemisk lupus erythematosus (en immun sykdom, inkludert betennelser i hud, hjerte, lunge, ledd og andre organer),
- søvnforstyrrelser,
- impotens,
- betennelser.

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

- leukemi (kreft som påvirker blod og benmarg),
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk,
- multipel sklerose,
- nerveforstyrrelser (som betennelse på øyets synsnerve og Guillain-Barré syndrom, en sykdom som kan forårsake muskelsvakhet, unormale sanseinntrykk, prikking i armene og overkroppen),
- hjertet slutter å pumpe,
- lungefibrose (arrdannelse i lungene),
- hull på tarmen (perforasjon),
- hepatitt (leverbetennelse),
- reaktivering av hepatitt B-infeksjon,
- autoimmun hepatitt (leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunforsvar),
- betennelse i blodkarene i huden,
- Stevens-Johnson syndrom (livstruende reaksjon med influensalignende symptomer og væskende utslett),
- ansiktsødem (opphovning) i forbindelse med allergiske reaksjoner,
- erythema multiforme (hudutslett med inflammasjon),
- lupuslignende syndrom,
- angioødem (lokalisert opphovning av huden),
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett).

Ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelig data)

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig),
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft),
- Kaposi sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 8. Kaposi sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden,
- 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,
- forhøyede 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. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget.

Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Halimatoz

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Skal ikke ristes. Den ferdigfylte pennen oppbevares i ytterpakningen for å beskytte mot lys.

Alternativ oppbevaring:

Ved behov (for eksempel når du er på reise) kan Halimatoz oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) for en periode på maksimum 21 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur **må pennen brukes innen 21 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet.

Du bør notere datoen når pennen først tas ut fra kjøleskapet, og datoen for når den burde bli kastet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør legen din eller på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Halimatoz

- Virkestoffet er adalimumab. Hver ferdigfylte penn inneholder 40 mg adalimumab i 0,8 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er adipinsyre, sitronsyremonohydrat, natriumklorid, mannitol, polysorbat 80, saltsyre, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Halimatoz ser ut og innholdet i pakningen

Halimatoz 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn leveres som en 0,8 ml klar til lett melkeaktig, fargeløs til svakt gul oppløsning.

Halimatoz leveres i ferdigfylt sprøyte for engangsbruk montert i trekantet penn (SensoReady) med transparent vindu og etikett. Sprøyten inni pennen er laget av type 1-glass med nål i rustfritt stål og innvendig nålhette i gummi, og inneholder 0,8 ml oppløsning.

Pakninger inneholder 1 og 2 ferdigfylte penner med Halimatoz.
Flerpakninger inneholder 6 ferdigfylte penner med Halimatoz (3 pakninger à 2).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.
Halimatoz er tilgjengelig som ferdigfylt sprøyte og/eller ferdigfylt penn (SensoReady).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Østerrike

Tilvirker

Sandoz GmbH Schaftebau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Østerrike

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 21222872

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija

Sandoz d.d. Pārstāyniecība Latvijā
Tel: +371 67 892 006

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 196 40 00

România

Sandoz SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 010 6133 400

United Kingdom

Sandoz Limited
Tel: +44 1276 69 8020

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

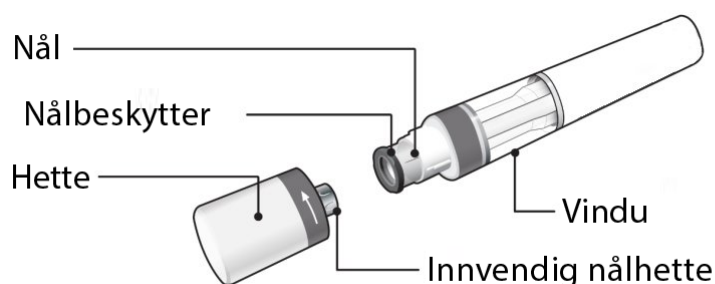
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

7. Bruksanvisning

Det er viktig at du følger disse anvisningene, slik at du unngår mulige infeksjoner og kan være sikker på at du bruker legemiddelet på riktig måte.

Du må lese, forstå og følge denne brukanvisningen før du injiserer Halimatoz. Helsepersonell bør vise deg hvordan du forbereder og injiserer Halimatoz på riktig måte ved hjelp av den ferdigfylte pennen, før du bruker den for første gang. Snakk med helsepersonell dersom du har spørsmål.

Halimatoz ferdigfylt SensoReady-penn for engangsbruk



Figur A: delene i en Halimatoz SensoReady-penn

Figur A viser pennen med hetten tatt av. **Ikke** ta av hetten før du er klar til å injisere.

Det er viktig at du:

- **ikke åpner** ytterkartongen før du er klar til å bruke pennen
- **ikke bruker** pennen dersom forseglingen på ytterkartongen eller sikkerhetsforseglingen på pennen er brutt
- **aldri lar** pennen ligge uten tilsyn slik at andre kan tukle med den
- **ikke rister** pennen
- **ikke bruker** pennen dersom du mister den og den ser skadet ut, eller dersom du mister den med hetten tatt av
- injiserer Halimatoz 15–30 minutter etter at du har tatt det ut av kjøleskapet, slik at injeksjonen blir mer behagelig
- kaster pennen med det samme du har brukt den. **Ikke bruk pennen flere ganger. Se ”8. Kaste brukte penner”** mot slutten av denne bruksanvisningen.

Hvordan bør du oppbevare pennen?

- Oppbevar pennen i emballasjen i et kjøleskap, ved mellom 2 °C og 8 °C.
- Ved behov (for eksempel når du er på reise), kan Halimatoz oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) i en periode på maks. 21 dager – men må beskyttes mot lys. Fra det øyeblikk den tas ut av kjøleskapet for oppbevaring i romtemperatur, må den ferdigfylte pennen **brukes innen 21 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet. Du bør notere datoen da pennen først tas ut av kjøleskapet, og datoen da den bør kastes.
- Oppbevar pennen i originalemballasjen inntil den skal brukes, for å beskytte den mot lys.
- Ikke oppbevar pennen i sterk varme eller kulde.
- Penner skal ikke fryses.

Oppbevar Halimatoz og alle legemidler utilgjengelig for barn.

Hva trenger du til injeksjonen?

Legg gjenstandene nedenfor på en ren, flat overflate.

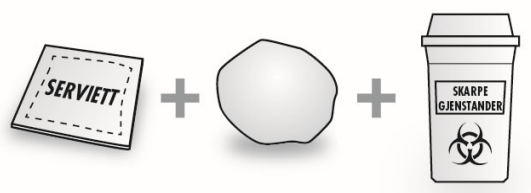
Inkludert i pakningen:

- Halimatoz ferdigfylt SensoReady-penn (se Figur A). Hver penn inneholder 40 mg / 0,8 ml av Halimatoz.

Ikke inkludert i pakningen (se Figur B):

- Alkoholserviett
- Bomullsdott eller kompress

- Spesialbeholder for spisse og skarpe gjenstander



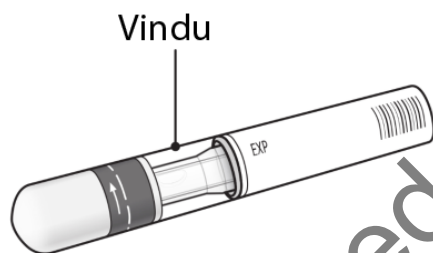
Figur B: materiell som ikke er inkludert i pakningen

Se ”8. Kaste brukte penner” mot slutten av denne bruksanvisningen.

Før injeksjon

Klargjøre pennen

- Ta pennen ut av kjøleskapet 15 til 30 minutter før Halimatoz skal injiseres, slik at den oppnår romtemperatur og injeksjonen blir mer behagelig.
- Se gjennom vinduet. Oppløsningen skal være fargeløs til svakt gulaktig og klar til lett melkeaktig. **Ikke bruk** den hvis du ser partikler og/eller misfarging. Hvis utseendet til oppløsningen gjør deg bekymret, kan du rådføre deg med apoteket.



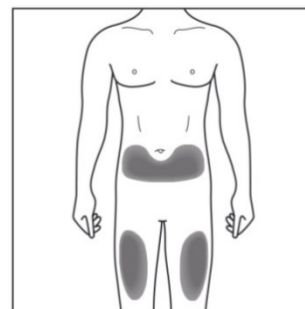
Figur C: sikkerhetskontroller før injeksjon

- Se på utløpsdatoen (EXP) på pennen. Ikke bruk pennen dersom utløpsdatoen har gått ut.
- Ikke bruk pennen dersom sikkerhetsforseglingen er brutt

Snakk med apoteket dersom pennen ikke består kontrollene nevnt ovenfor.

1. Velge injeksjonssted:

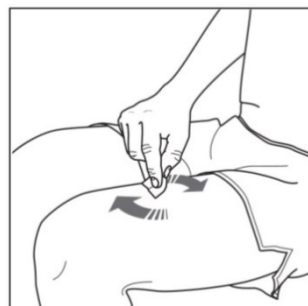
- Anbefalt injeksjonssted er fremsiden av lårene. Du kan også bruke den nedre delen av magen, men ikke området som ligger innenfor 5 cm fra navlen (se Figur D).
- Velg et nytt sted hver gang du setter en injeksjon på deg selv.
- Ikke injiser på et sted hvor huden er øm, har blåmerker, er rødlig, skjellaktig eller hard. Unngå steder med arr eller strekkmerker. Dersom du har psoriasis, bør du **IKKE** injisere direkte i områder med psoriasisplakk.



Figur D: velge injeksjonssted

2. Rengjøre injeksjonsstedet:

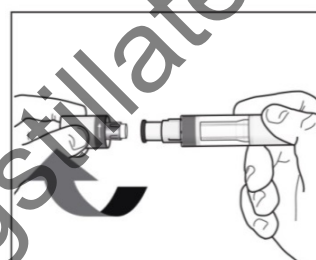
- Vask hendene godt med såpe og vann.
- Rengjør injeksjonsstedet ved å føre en alkoholserviett i sirkelbevegelser. La stedet tørke før du foretar injeksjonen (se *Figur E*).
- Ikke berør det rengjorte området før injeksjonen.



Figur E: rengjøre injeksjonsstedet

3. Ta hetten av pennen:

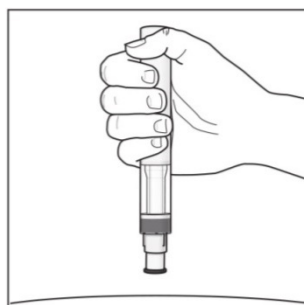
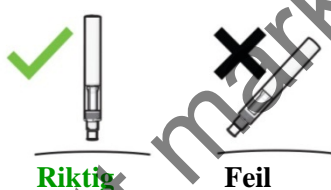
- Ikke ta av hetten før du er klar til å bruke pennen.
- Vri av hetten i retningen som pilen viser (se *Figur F*).
- Kast hetten når du har tatt den av. **Ikke prøv å sette hetten tilbake på plass.**
- Bruk pennen i løpet av 5 minutter etter at du har tatt av hetten.
- Du ser kanskje noen få dråper med væske komme ut av nålen. Dette er normalt.



Figur F: ta av hetten

4. Holde pennen:

- Hold pennen i 90 grader mot det rengjorte injeksjonsstedet (se *Figur G*).



Figur G: holde pennen

Injeksjonen

Les dette før du starter injeksjonen

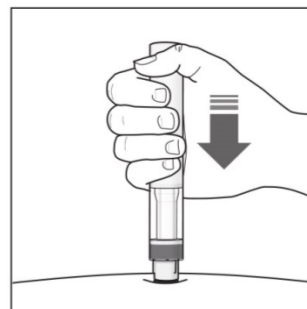
Under injeksjonen kommer du til å høre **2 høye klikk**:

- Det **første klikket** angir at injeksjonen har **startet**.
- Flere sekunder senere angir det **andre klikket** at injeksjonen **nesten** er ferdig.

Du må holde pennen fast mot huden til du ser en **grønn indikator** fylle vinduet og til slutt stoppe opp.

5. Starte injeksjonen:

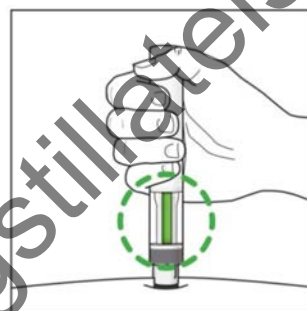
- Trykk pennen fast mot huden for å starte injeksjonen (se *Figur H*).
- Det **første klikket** angir at injeksjonen har startet.
- **Fortsett å holde** pennen fast mot huden.
- Den **grønne indikatoren** viser fremdriften til injeksjonen.



Figur H: starte injeksjonen

6. Fullføre injeksjonen:

- Lytt etter det **andre klikket**. Dette angir at injeksjonen **nesten** er ferdig.
- Sjekk at den **grønne indikatoren** fyller vinduet og slutter å bevege seg (se *Figur I*).
- Pennen kan nå fjernes.

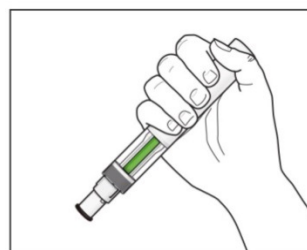


Figur I: fullføre injeksjonen

Etter injeksjonen

7. Sjekk at den grønne indikatoren fyller vinduet (se *Figur J*):

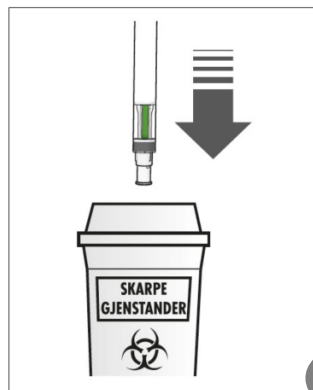
- Dette betyr at legemiddelet har blitt gitt. Snakk med legen dersom du ikke kan se den grønne indikatoren.
- Det kan være litt blod på injeksjonsstedet. Du kan trykke en bomullsdott eller kompress mot injeksjonsstedet og holde den der i 10 sekunder. Ikke gni på injeksjonsstedet. Du kan om nødvendig dekke til injeksjonsstedet med et plaster.



Figur J: sjekk den grønne indikatoren

8. Kaste brukte penner:

- Kast brukte penner i en spesialbeholder for spisse og skarpe gjenstander (lukkbar, punkteringssikker beholder). Av hensyn til sikkerheten og helsen til deg og andre skal penner aldri brukes flere ganger.
- 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. Ubrukte legemidler og avfall skal kastes i samsvar med lokale krav.



Dersom du har spørsmål, bør du snakke med en lege, apotek eller sykepleier som har kunnskap om Halimatoz.

Utgått markedsføringstillatelse