

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Hulio 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

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

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 19,1 sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)

Klar eller lett opaliserende, fargeløs til blek brungul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

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

Hulio 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).

Pediatrik plakkpsoriasis

Hulio 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.

Pediatrik Crohns sykdom

Hulio 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 middel, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger.

Pediatrisk uveitt

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

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

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

Dosering

Pediatrisk populasjon

Juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt fra 2 års alder

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

Tabell 1: Huliodosering for pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

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

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

Bruk av adalimumab hos pasienter under 2 år er ikke relevant for denne indikasjonen.

Hulio kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller legemiddelformer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Entesittrelatert artritt

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

Tabell 2: Huliodosering 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.

Hulio kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller legemiddelformer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Pediatrisk plakkpsoriasis

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

Tabell 3: Huliidosering for pediatriske pasienter med plakkpsoriasis

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

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

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

Sikkerheten til adalimumab ved bruk hos pediatriske pasienter med plakkpsoriasis har blitt vurdert med et gjennomsnitt på 13 måneder.

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

Hulio kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller legemiddelformer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Pediatrisk Crohns sykdom

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

Tabell 4: Huliidosering for pediatriske pasienter med Crohns sykdom

Kroppsvekt	Startdose	Vedlikeholdsdose Fra uke 4
< 40 kg	• 40 mg ved uke 0 og 20 mg ved uke 2 Dersom det er behov for raskere respons på behandlingen og med viten om at bivirkningsrisiko kan være høyere ved bruk av høyere startdose, kan følgende dosering benyttes: • 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2	20 mg annenhver uke
≥ 40 kg	• 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2 Dersom det er behov for raskere respons på behandlingen og med viten om at bivirkningsrisiko kan være høyere ved bruk av høyere startdose, kan følgende dosering benyttes: • 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2	40 mg annenhver uke

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.

Hulio kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller legemiddelformer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Pediatrisk uveitt

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

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

Tabell 5: Huliodosering 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 Hulio 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 Hulio hos barn < 6 år (se pkt. 5.2).

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

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

Hulio kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller legemiddelformer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

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

Administrasjonsmåte

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

Hulio er tilgjengelig i andre styrker og legemiddelformer.

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å bedre sporbarheten av biologiske legemidler, skal navnet og batchnummeret for det administrerte legemidlet registreres tydelig.

Infeksjoner

Pasienter som behandles med tumor-nekrosefaktor (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 adalimumab. Da eliminasjon av adalimumab kan ta opptil fire måneder, bør overvåking fortsette ut denne perioden.

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

Pasienter som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandling med adalimumab bør overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisering. Dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis, bør behandling med Hulio 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 adalimumab hos pasienter som har hatt gjentatte infeksjoner eller som har underliggende lidelser som predisponerer for infeksjoner, inkludert samtidig bruk av immunsuppressive legemidler.

Alvorlige infeksjoner

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

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

Tuberkulose

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Andre opportunistiske infeksjoner

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

Hos pasienter som utvikler symptomer som feber, malaise, vekttap, svette, hoste, dyspné og/eller lungeinfiltrat eller andre alvorlige systemiske sykdommer med eller uten samtidig sjokk bør en invasiv soppinfeksjon mistenkes og behandling med Hulo avbrytes omgående. Diagnostisering og håndtering av empirisk behandling med antimykotika hos 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 adalimumab-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 Hulo bør overvåkes nøye med hensyn på sykdomstegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandlingen og flere måneder etter avsluttet behandling. Tilstrekkelig data om behandling av pasienter som er HBV-bærere med antiviralterapi for å forebygge HBV-reaktivering, samtidig med TNF-antagonistterapi, er ikke tilgjengelig. Hulo bør seponeres hos pasienter som utvikler HBV-reaktivering og effektiv antiviralterapi med passende støttebehandling bør startes.

Nevrologiske hendelser

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

infeksiøs intermediær uveitt før oppstart av behandling med Hulio og regelmessig under behandlingen, for å sjekke for pre-eksisterende eller utviklende demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet.

Allergiske reaksjoner

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

Immunsuppresjon

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

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

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

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

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

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

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

I en klinisk studie som undersøkte bruken av en annen TNF-antagonist, infliksimab, hos pasienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), ble flere maligniteter, mest i lungene eller hode og nakke, rapportert hos pasienter som fikk infliksimab sammenlignet med kontrollgruppen.

Alle pasientene var tidligere storrykere. Derfor skal forsiktighet utvises når en TNF-antagonist brukes hos KOLS-pasienter, og hos pasienter som pga. storryking har økt risiko for malignitet.

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

Hematologiske reaksjoner

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

Vaksinasjoner

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

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

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

Autoimmun aktivitet

Behandling med Hulio 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 Hulio utvikler symptomer på lupuslignende syndrom og er positiv for antistoffer mot dobbelkjedet DNA, skal videre behandling med Hulio stoppes (se pkt. 4.8).

Samtidig bruk av biologiske DMARDs eller TNF-antagonister

Alvorlige infeksjoner ble observert i kliniske studier med samtidig bruk av anakinra og en annen TNF-antagonist, etanercept, uten å gi tillegg av klinisk effekt sammenlignet med etanercept alene. På grunn av egenskapene til de bivirkningene som er sett med kombinasjonsbehandling med etanercept og

anakinra, kan kombinasjonen med anakinra og andre TNF-antagonister også resultere i lignende toksisitet. Kombinasjonen av adalimumab og anakinra anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

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

Kirurgi

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

Tynntarmobstruksjon

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

Eldre

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

Pediatrisk populasjon

Se Vaksinasjoner over.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Sorbitol

Dette legemidlet inneholder sorbitol (E 420). Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse bør ikke ta/gis dette legemidlet.

Natrium

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

Polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 0,4 mg polysorbat 80 i hver 20 mg ferdigfylte sprøyte, som tilsvarer 1,0 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Kombinasjonen av adalimumab og anakinra er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Kombinasjonen av adalimumab og abatacept er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

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 Hulio-behandling.

Graviditet

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

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

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

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

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Adalimumab kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vertigo og svekket syn kan oppstå etter administrering av adalimumab, 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 (AS)), psoriasisartritt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, psoriasis, hidrosadenitt og uveitt. De pivotale kontrollerte studiene som inkluderer 6089 pasienter som ble behandlet med adalimumab og 3801 pasienter som fikk placebo eller aktiv kontroll i løpet av kontrollperioden.

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

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

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

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

Pediatrisk populasjon

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

Bivirkningstabell

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

Tabell 6: Bivirkninger

Organklassesystem	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, histoplamose og mycobacterium avium kompleks-infeksjon), bakterieinfeksjoner, øyeinfeksjoner, divertikulitt ¹⁾
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)*	Vanlige	Hudkreft unntatt melanom (inkludert basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom), godartet svulst
	Mindre vanlige	Lymfom**, solid organneoplasme (inkludert brystkreft, svulst i lunge, svulst i skjoldbruskkjertel), melanom**
	Sjeldne	Leukemi ¹⁾
	Ikke kjent	Hepatosplenisk T-cellelymfom ¹⁾ , merkelcellekarsinom (neuroendokrin karsinom av huden ¹⁾ , Kaposi sarkom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Leukopeni (inkludert nøytropeni og agranulocytose), anemi
	Vanlige	Leukocytose, trombocytopeni
	Mindre vanlige	Idiopatisk trombocytopenisk purpura

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

Organklassesytem	Frekvens	Bivirkninger
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon, flushing, hematom
	Mindre vanlige	Aortaaneurisme, vaskulær arteriell okklusjon, tromboflebitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*	Vanlige	Astma, dyspné, hoste
	Mindre vanlige	Lungeemboli 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 (GERD), Sjøgrens syndrom
	Mindre vanlige	Pankreatitt, dysfagi, ansiktsødem
	Sjeldne	Intestinal perforasjon ¹⁾
Sykdommer i lever og galleveier*	Svært vanlige	Stigning i leverenzymer
	Mindre vanlige	Kolecystitt og kolelittiasis, hepatisk steatose, forhøyet bilirubin i blod
	Sjeldne	Hepatitt, reaktivering av Hepatitt B ¹⁾ , autoimmun hepatitt ¹⁾
	Ikke kjent	Leversvikt ¹⁾
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett (inkludert eksfoliativt utslett)
	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

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

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

** inkludert åpne forlengelsesstudier

¹⁾ inkluderer data fra spontanrapportering

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

Uveitt

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reaksjoner på injeksjonsstedet

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

Infeksjoner

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

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

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

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

Ingen maligniteter ble sett hos 249 pediatriske pasienter med en eksponering på 655,6 pasientår under kliniske studier med adalimumab hos pasienter med juvenil idiopatisk artritt (polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt). I tillegg ble ingen maligniteter sett hos 192 pediatriske pasienter med en eksponering på 498,1 pasientår under kliniske studier med adalimumab hos pediatriske pasienter med Crohns sykdom. Ingen maligniteter ble sett hos 77 pediatriske pasienter med en eksponering på 80,0 pasientår, under kliniske studier med adalimumab hos pediatriske pasienter med kronisk plakksoriasis. Det ble ikke observert maligniteter hos 60 pediatriske pasienter med en eksponering på 58,4 pasientår under en 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, hidrosadenitt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt og uveitt, var forekomsten (95 % konfidensintervall) av de observerte maligniteter, andre enn lymfomer og ikke-melanom hudkreft, 6,8 (4,4, 10,5) per 1000 pasientår blant 5291 pasienter som ble behandlet med adalimumab *versus* 6,3 (3,4, 11,8) per 1000 pasientår blant 3444 pasienter i kontrollgruppen (gjennomsnittsvarighet for behandlingen var 4,0 måneder for adalimumab og 3,8 måneder for pasienter i kontrollgruppen). Forekomsten (95 % konfidensintervall) for ikke-melanom hudkreft var 8,8 (6,0, 13,0) per 1000 pasientår blant pasienter som fikk adalimumab og 3,2 (1,3, 7,6) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen. Av disse hudkreftypene forekom (95 % konfidensintervall) plateepitelkarsinom med frekvensen 2,7 (1,4, 5,4) per 1000 pasientår blant pasienter som fikk adalimumab og 0,6 (0,1, 4,5) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen. Forekomsten (95 % konfidensintervall) for lymfomer var 0,7 (0,2, 2,7) per 1000 pasientår blant pasienter som ble behandlet med adalimumab og 0,6 (0,1, 4,5) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen.

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

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

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

Autoantistoffer

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

Bivirkninger i lever og galleveier

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

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

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

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

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

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

I kontrollerte studier med adalimumab (startdoser på 80 mg ved uke 0 etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra uke 1) hos voksne pasienter med uveitt opptil 80 uker med median eksponering på 166,5 dager hos de adalimumabbehandlede og 105,0 dager hos kontrollpasientene, oppstod stigninger i ALAT

$\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 2,4 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 2,4 % av pasientene i kontrollgruppen.

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

Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Det ble ikke observert dosebegrensende toksisitet under kliniske utprøvningsstudier. 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: L04A B04

Hulio 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

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

Adalimumab modulerer også biologiske responser som induseres eller reguleres av TNF, deriblant endringer i mengden av adhesjonsmolekyler som er ansvarlig for leukocyttmigrasjonen (ELAM-1, VCAM-1 og ICAM-1 med en IC_{50} på 0,1-0,2 nM).

Farmakodynamiske effekter

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Voksne med revmatoid artritt

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

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

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

RA-studie III evaluerte 619 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var ≥ 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/metotreksat (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 behandling som allerede var innledet, forutsatt at behandlingen hadde vært stabil i minst 28 dager. Disse legemidlene inkluderer metotreksat, leflunomid, hydroksyklorokin, sulfasalazin og/eller gullsalter. Pasientene ble randomisert til behandling med enten 40 mg adalimumab eller placebo annenhver uke i 24 uker.

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

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

ACR-respons

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

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

Respons	RA-studie I ^{a**}		RA-studie II ^{a**}		RA-studie III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n=60	Adalimumab ^b / MTX ^c n=63	Placebo n=110	Adalimumab ^b n=113	Placebo/ MTX ^c n=200	Adalimumab ^b / MTX ^c n=207
ACR 20						
6 måneder	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 og 26 uker sammenlignet med placebo av alle individuelle komponenter for ACR-responskriteriene (antall ømme og hovne ledd, legens og pasientens vurdering av sykdomsaktivitet og smerte, uførhetsindeks (HAQ) og CRP-verdier (mg/dl)). I RA-studie III vedvarte disse forbedringene frem til uke 52.

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

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

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

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

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

Respons	MTX n=257	Adalimumab n=274	Adalimumab/MTX n=268	p-verdi ^a	p-verdi ^b	p-verdi ^c
ACR 20						
Uke 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
Uke 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Uke 52	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
Uke 104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Uke 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
Uke 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864
a. p-verdien er fra den parvise sammenligningen av metotreksat monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U testen. b. p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U testen. c. p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og metotreksat monoterapi med Mann-Whitney U testen.						

I den åpne forlengelsesfasen for RA studie V, ble ACR-responssrater vedlikeholdt i opptil 10 år. Av 542 pasienter randomisert til adalimumab 40 mg annenhver uke, fortsatte 170 pasienter 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 (CRP) < 2,6) sammenlignet med 20,6 % av pasientene som fikk metotreksat monoterapi og 23,4 % av pasientene som fikk adalimumab monoterapi. Kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat var klinisk og statistisk bedre enn metotreksat ($p < 0,001$) og adalimumab monoterapi ($p < 0,001$), i å oppnå en lettere sykdomstilstand, for pasienter som nylig var diagnostisert med moderat til alvorlig revmatoid artritt. Responsen for de to monoterapiarmene var lik ($p = 0,447$). Av 342 pasienter opprinnelig randomisert til adalimumab monoterapi eller adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling, som ble inkludert i den åpne forlengelsesfasen, fullførte 171 pasienter 10 år med adalimumab-behandling. Blant disse ble 109 pasienter (63,7 %) rapportert til å være i remisjon etter 10 år.

Radiografisk respons

I RA-studie III, der pasienter behandlet med adalimumab hadde hatt revmatoid artritt i gjennomsnittlig 11 år, ble den strukturelle leddskaden vurdert radiografisk og uttrykt som endringer i den modifiserte Total Sharp Score (TSS) og dens delkomponenter, erosjonsscoren og leddspaltescoren. Adalimumab/metotreksat pasienter viste signifikant mindre radiografisk progresjon enn pasienter som kun fikk metotreksat ved 6 og 12 måneder (se tabell 9).

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

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

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

^a metotreksat^b 95 % konfidensintervall for forskjellen i score mellom metotreksat og Hulio.^c Basert på rankanalyse^d Joint space narrowing

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

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

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

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

Etter behandling i 52 uker og 104 uker var andelen pasienter uten progresjon (forandring i den modifiserte totale Sharp score $\leq 0,5$ siden oppstart) signifikant høyere med kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat (henholdsvis 63,8 % og 61,2 %) sammenlignet med metotreksat monoterapi (henholdsvis 37,4 % og 33,5 %, $p < 0,001$) og adalimumab monoterapi (henholdsvis 50,7 %, $p < 0,002$ og 44,5 %, $p < 0,001$).

I den åpne forlengelsesfasen av RA studie V, var gjennomsnittlig endring fra baseline ved år 10 i den modifiserte totale Sharp score 10,8, 9,2 og 3,9 hos pasienter henholdsvis opprinnelig randomisert til metotreksat monoterapi, adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling. De tilsvarende andeler pasienter uten radiografisk progresjon var henholdsvis 31,3 %, 23,7 % og 36,7 %.

Livskvalitet og fysisk funksjon

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

signifikant reduksjon i tretthet (fatigue) målt med poengverdier for funksjonell vurdering av behandling av kronisk sykdom (Functional assessment of chronic illness therapy – FACIT) ble observert i alle tre studier hvor det ble vurdert (RA-studiene I, III, IV).

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

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

Voksne med plakkpsoriasis

Sikkerhet og effekt av adalimumab har vært undersøkt hos voksne pasienter med kronisk plakkpsoriasis (≥ 10 % kroppsoverflate («body surface area» (BSA)) og «Psoriasis Area and Severity Index» (PASI) ≥ 12 eller ≥ 10), som var kandidater for systemisk behandling eller lysbehandling i randomiserte, dobbeltblinde studier. I psoriasisstudiene I og II var 73 % av pasientene tidligere behandlet med systemisk behandling eller lysbehandling. Sikkerhet og effekt av adalimumab ble også undersøkt hos voksne pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis med samtidig hånd og/eller fot psoriasis, som var kandidater for systemisk behandling i en randomisert, dobbeltblindet studie (Psoriasisstudie III).

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

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

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

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

Tabell 11: Psoriasis studie I (REVEAL) - effektresultater ved 16 uker

	Placebo N=398 n (%)	Adalimumab 40 mg annenhver uke N=814 n (%)
≥ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: Klar'/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Prosent av pasienter som har oppnådd PASI 75-respons ble beregnet som senterjustert rate		
^b p < 0,001, adalimumab vs. Placebo		

Tabell 12: Psoriasis studie II (CHAMPION) – effektresultater ved 16 uker

	Placebo N=53 n (%)	MTX 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 vs. placebo			
^b p < 0,001 adalimumab vs. metotreksat			
^c p < 0,01 adalimumab vs. placebo			
^d p < 0,05 adalimumab vs. metotreksat			

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

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

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

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

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

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

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

Tabell 13: Psoriasisstudie IV Effekterresultater ved 16, 26 og 52 uker

Endepunkt	Uke 16 Placebokontrollert		Uke 26 Placebokontrollert		Uke 52 Åpen studie
	Placebo N=108	adalimumab 40 mg annenhver uke N=109	Placebo N=108	adalimumab 40 mg annenhver uke N=109	adalimumab 40 mg annenhver uke N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F klar/minimal og $\geq$ 2-grad forbedring (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Prosentvis endring i total fingernegl NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a $p < 0,001$, adalimumab vs. placebo					

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

Voksen Crohns sykdom

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert hos over 1500 pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom (Crohn's Disease Activity Index (CDAI) ≥ 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 $\geq$ 70) ved uke 4 ble stratifisert og analysert separat fra de som ikke hadde klinisk respons ved uke 4. Nedtrapping av kortikosteroider ble tillatt etter uke 8.

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

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

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

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

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

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

Tabell 15: Vedlikehold av klinisk remisjon og respons (prosent av pasientene)

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

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

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

^a Av de som fikk kortikosteroider ved baseline

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

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

Livskvalitet

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

Uveitt hos voksne

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

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

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

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

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

Klinisk respons

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

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

Analyse Behandling	N	Svikt N (%)	Median tid til svikt (måneder)	HR ^a	KI 95 % for HR ^a	P-verdi ^b
Tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 6 i UV I-studien						
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 UV II-studien						
Primæranalyse (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

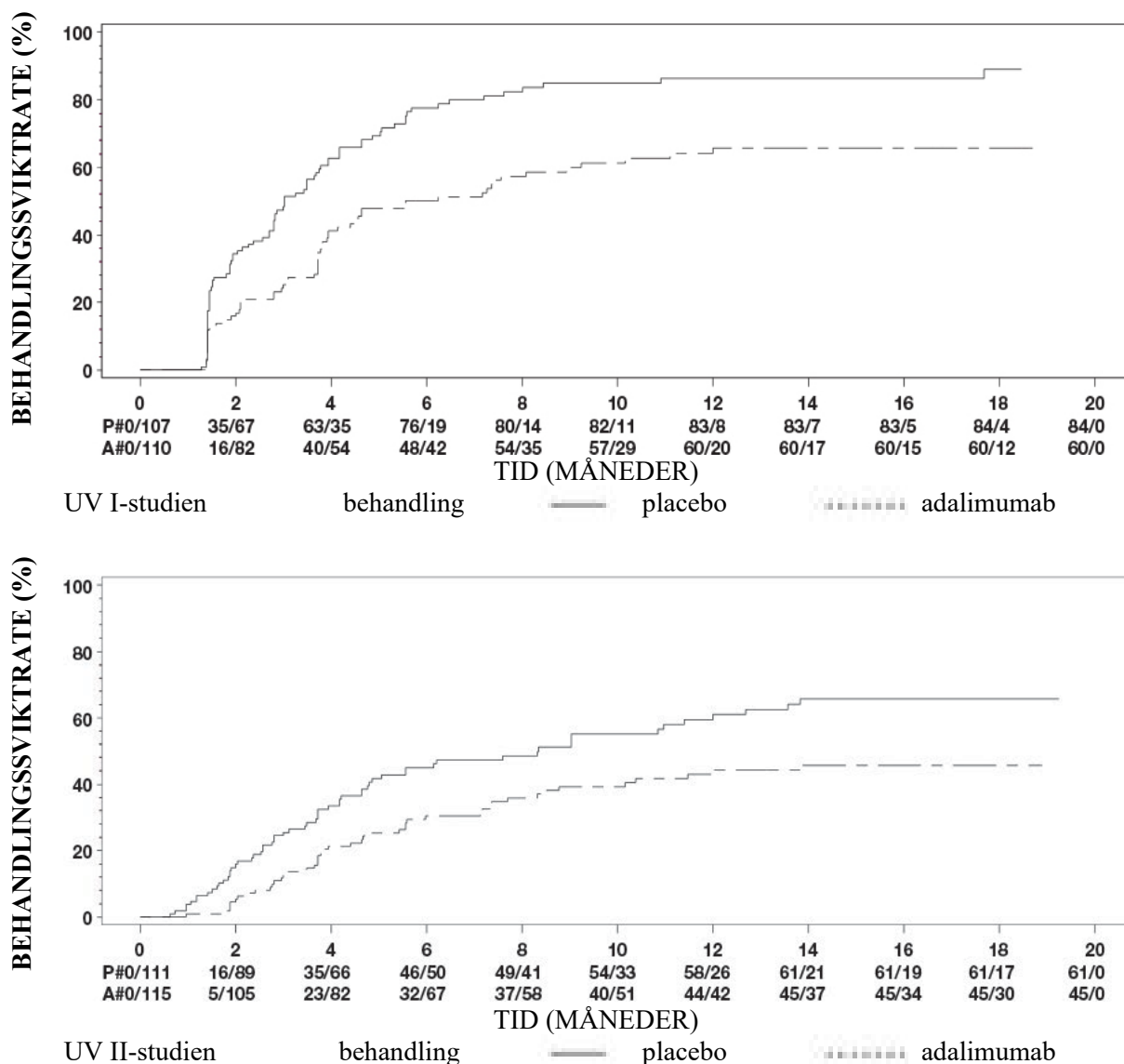
Merk: Behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (UV I-studien), eller ved eller etter uke 2 (UV II-studien), ble regnet som en hendelse. Avbrudd på grunn av andre årsaker enn behandlingssvikt, ble korrigert på tidspunktet for avbruddet.

^a HR for adalimumab vs. placebo fra proporsjonal hazard regresjon med behandling som faktor.

^b 2-sidet P-verdi ved log rank test.

^c NE = ikke estimerbar. Færre enn halvparten av risikopasientene hadde en hendelse.

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



Merk: P# = placebo (antall hendelser/antall 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 av behandlingssvikten. I studie UV II ble statistisk signifikante forskjeller observert kun for synsskarphet (BCVA), men de andre komponentene viste numerisk forskjell i favør adalimumab.

Av de 424 pasientene som ble inkludert i den ukontrollerte langtidsforlengelsesstudien av UV I og UV II, ble 60 pasienter vurdert som ikke-kvalifiserte (f.eks. på grunn av avvik eller på grunn av komplikasjoner sekundært til diabetisk retinopati, på grunn av katarakteroperasjon, eller vitrektomi) og ble ekskludert fra den primære effektanalysen. Av de 364 gjenværende pasientene fullførte 269 pasienter (74 %) 78 uker med åpen adalimumabbehandling. Basert på observerte data («observed data approach») hadde 216 (80,3 %) inaktiv sykdom (ingen aktive inflammatoriske lesjoner, cellegradering i fremre kammer (AC) $\leq 0,5+$, uklarhet i glasslegemet («vitreous haze», VH) gradering $\leq 0,5+$) med en samtidig steroiddose $\leq 7,5$ mg per dag, og 178 (66,2 %) oppnådde steroidfri inaktiv sykdom. Beste korrigerte synsskarphet (BCVA) ble enten forbedret eller opprettholdt (< 5 bokstaver svekkelse) i 88,6 % av øynene ved uke 78. Etter uke 78 var data generelt konsistent 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 subscores med statistisk signifikante gjennomsnittlige forskjeller for generelt syn, øyesmerter, nærsyn, psykisk helse og total score i studie UV I, og for generelt syn og psykisk helse i studie UV II. Synsrelaterte effekter som ikke var numerisk i favør adalimumab var fargesyn i studie UV I og fargesyn, sidesyn og nærsyn i studie UV II.

Immunogenisitet

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.

Ettersom immunogenisitetsanalyser er produktspesifikke, er en sammenligning av antistoff-forekomst med andre produkter uegnet.

Pediatrisk populasjon

Juvenil idiopatisk artritt (JIA)

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)

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

pJIA I

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppestudie hos 171 barn (4-17 år) med polyartikulær JIA. I den åpne, innledende fasen (open-label lead in phase, OL LI) ble pasientene stratifisert i to grupper; behandling med og uten metotreksat. Pasienter som var i den gruppen som ikke ble behandlet med metotreksat hadde enten ikke brukt metotreksat tidligere eller de hadde sluttet med metotreksat minst to uker før start av

studien. Pasientene sto på stabile doser av ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs) 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 17.

Tabell 17: Pasienters aldersspredning og adalimumabdose under OL LI-fasen

Aldersgruppe	Antall pasienter ved behandlingsstart n (%)	Minimum-, median- og maksimumdose
4 til 7 år	31 (18,1)	10, 20 og 25 mg
8 til 12 år	71 (41,5)	20, 25 og 40 mg
13 til 17 år	69 (40,4)	25, 40 og 40 mg

Pasienter som viste en pediatrik ACR 30-respons ved uke 16 kunne randomiseres til den dobbeltblinde fasen og fikk enten adalimumab 24 mg/m² opptil maksimum 40 mg eller placebo annenhver uke i ytterligere 32 uker eller inntil sykdommen blusset opp. Kriterier for sykdomsoppbluss var definert som en forverring av ≥ 30 % siden behandlingsstart i ≥ 3 av 6 pediatrik ACR kjernekrterier, ≥ 2 aktive ledd og forbedring av > 30 % i ikke flere enn 1 av 6 kriterier. Etter 32 uker eller ved sykdomsoppbluss kunne pasientene inkluderes i den åpne forlengelsesfasen (open-label extension phase, OLE).

Tabell 18: Pediatrik ACR 30-respons i JIA-studien

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

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

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

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

pJIA-II

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en åpen, multisenter studie hos 32 barn (2 - < 4 år eller fra 4 år og oppover med kroppsvekt < 15 kg) med moderat til alvorlig aktiv polyartikulær JIA.

Pasientene fikk 24 mg/m² kroppsoverflate opptil maksimum 20 mg adalimumab annenhver uke som en enkeltdose via subkutan injeksjon i minst 24 uker. De fleste pasienter brukte metotreksat samtidig i løpet av studien, med færre rapporter om bruk av kortikosteroider eller NSAIDs.

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

Entesittrelatert artritt

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet studie hos 46 pediatrike 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 endring, fra baseline til uke 12, i antall aktive ledd med artritt (hevelse, som ikke skyldes misdannelse, eller ledd med tap av bevegelse pluss smerter og/eller ømhet), som ble oppnådd med gjennomsnittlig prosentvis nedgang på -62,6 % (median prosent endring -88,9 %) hos pasienter i adalimumab-gruppen sammenlignet med -11,6 % (median prosent endring -50,0 %) hos pasienter i placebogruppen. Forbedring i antall aktive ledd med artritt ble opprettholdt til og med uke 156 for 26 av 31 (84 %) pasienter i adalimumab-gruppen som forble i den åpne perioden av studien. Selv om det ikke er statistisk signifikant, viste de fleste av pasientene klinisk bedring i sekundære endepunkter som antall områder med entesitt, antall ømme ledd, antall hovne ledd, pediatrik ACR 50-respons, og pediatrik ACR 70-respons.

Pediatrik plakkpsoriasis

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

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

Tabell 19: Pediatrik 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 dobbeltblindet periode: PASI 75 respons på 78,9 % (15 av 19 personer) og PGA «klar» eller minimal på 52,6 % (10 av 19 personer).

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

Pediatrisk Crohns sykdom

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

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

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

Tabell 20: Vedlikeholdsbehandling

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

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

Tabell 21: Pediatrisk CD studie - PCDAI klinisk remisjon og respons

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

Tabell 22: Pediatrisk CD studie - Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler og fistel remisjon

	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
Fistel remisjon³	N=15	N=21	
Uke 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Uke 52	40,0 %	23,8 %	0,303

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

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

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

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

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

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

Pediatrisk uveitt

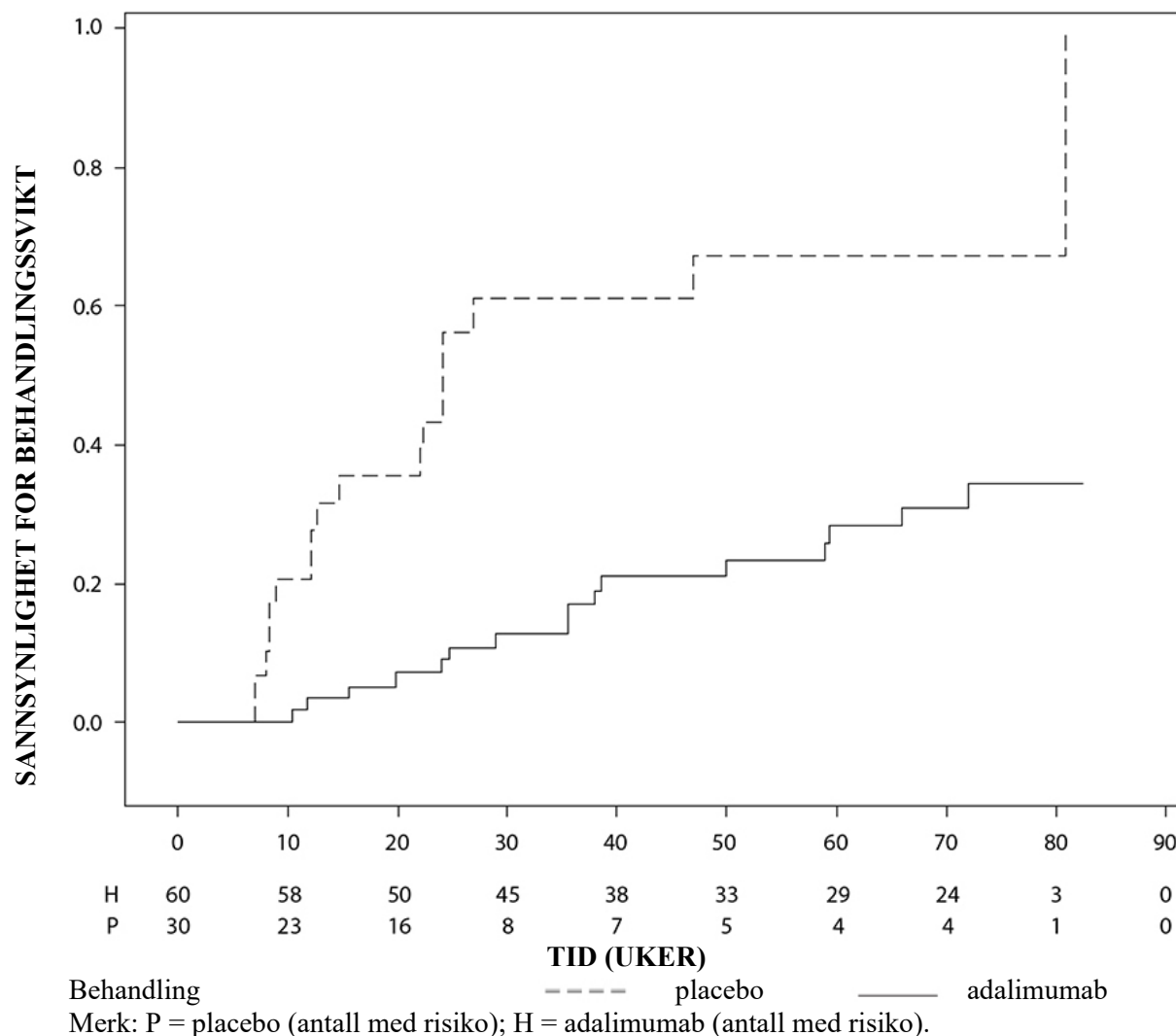
Sikkerhet og effekt av Adalimumab ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 90 pediatriske pasienter mellom 2 og < 18 år med aktiv JIA-assosiert ikke-infeksiøs fremre uveitt, som ikke responderte på behandling etter minst 12 ukers behandling med metotreksat. Pasientene fikk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

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

Klinisk respons

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

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



5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

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

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

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

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

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

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

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

Eksposering-responsforhold i pediatrisk populasjon

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

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

Voksne

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

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

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

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

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

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

Eliminasjon

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

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Mononatriumglutamat
Sorbitol (E 420)
Metionin
Polysorbat 80
Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

En enkelt Hulio ferdigfylt sprøyte kan oppbevares ved temperaturer opptil høyst 25 °C i en periode på opptil 8 uker. Sprøyten må beskyttes mot lys, og kastes hvis den ikke brukes innen 8 uker.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hulio 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte til engangsbruk med automatisk kanylebeskyttelse. Sprøyten er laget av sykloolefinpolymerplast med en propp (klorbutylgummi) og en kanyle (rustfritt stål) med kanylehet (butyl/dien-polymer og polypropylen).

Pakningsstørrelser:

- 1 ferdigfylt sprøyte
- 2 ferdigfylte sprøyter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Irland D13 R20R

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1319/009

EU/1/18/1319/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. september 2018

Dato for siste fornyelse: 3. august 2023

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Hulio 40 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

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

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 38,2 mg sorbitol (E 420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Klar eller lett opaliserende, fargeløs til blek brungul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

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

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

Pediatrisk plakkpsoriasis

Hulio 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.

Hidrosadenitt (*hidradenitis suppurativa*, HS) hos ungdom

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

Pediatrisk Crohns sykdom

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

Pediatrisk ulcerøs kolitt

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

Pediatrisk uveitt

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

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

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

Dosering

Pediatrisk populasjon

Juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt fra 2 års alder

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

Tabell 1: Huliidosering 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 viser at klinisk respons oppnås vanligvis innen 12 uker. Fortsettelse av behandlingen hos pasienter som ikke responderer innen denne perioden, bør vurderes nøye.

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

Hulio kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller legemiddelformer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Entesittrelatert artritt

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

Tabell 2: Huliadosering 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.

Hulio kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller legemiddelformer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Pediatrisk plakkpsoriasis

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

Tabell 3: Huliadosering for pediatriske pasienter med plakkpsoriasis

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

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

Hvis re-behandling med Hulio er indisert, bør behandlings- og doseringsretningslinjene ovenfor følges.

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

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

Hulio kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller legemiddelformer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

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

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

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

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

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

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 Hulio 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.

Hulio kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller legemiddelformer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Pediatrisk Crohns sykdom

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

Tabell 4: Huliodosering for pediatriske pasienter med Crohns sykdom

Kroppsvekt	Startdose	Vedlikeholdsdose fra uke 4
< 40 kg	40 mg ved uke 0 og 20 mg ved uke 2 Dersom det er behov for raskere respons på behandlingen og med viten om at bivirkningsrisiko kan være høyere ved bruk av høyere startdose, kan følgende dosering benyttes: 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2	20 mg annenhver uke
≥ 40 kg	80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2 Dersom det er behov for raskere respons på behandlingen og med viten om at bivirkningsrisiko kan være høyere ved bruk av høyere startdose, kan følgende dosering benyttes: 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2	40 mg annenhver uke

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.

Hulio kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller legemiddelformer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Pediatrisk ulcerøs kolitt

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

Tabell 5. Huliodosering for pediatriske pasienter med ulcerøs kolitt

Kroppsvekt	Startdose	Vedlikeholdsdose fra uke 4*
<40 kg	• 80 mg ved uke 0 (gitt som to 40 mg injeksjoner på én dag) og • 40 mg ved uke 2 (gitt som én 40 mg injeksjon)	• 40 mg annenhver uke
≥40 kg	• 160 mg ved uke 0 (gitt som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager) og • 80 mg ved uke 2 (gitt som to 40 mg injeksjoner på én dag)	• 80 mg annenhver uke

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

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

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

Hulio kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller legemiddelformer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Pediatrisk uveitt

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

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

Tabell 6: Huliodosering for pediatriske pasienter med uvetitt

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

Når behandling med Hulio 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 Hulio hos barn < 6 år (se pkt. 5.2).

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

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

Hulio kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller legemiddelformer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

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

Administrasjonsmåte

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

Til administrering av en dose på 40 mg finnes det også tilgjengelig en 40 mg ferdigfylt penn og en 40 mg ferdigfylt sprøyte.

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å bedre sporbarheten av biologiske legemidler, skal navnet og batchnummeret for det administrerte legemidlet registreres tydelig.

Infeksjoner

Pasienter som behandles med tumor-nekrosefaktor (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 adalimumab. Da eliminering av adalimumab kan ta opptil fire måneder, bør overvåking fortsette ut denne perioden.

Behandling med adalimumab 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 histoplasmoser, koksidioidomykose eller blastomykose, skal nytte og risiko ved behandling med Hulio avveies før start av behandlingen (se *Andre opportunistiske infeksjoner*).

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

Alvorlige infeksjoner

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

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

Tuberkulose

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

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

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

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

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

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

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

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

Andre opportunistiske infeksjoner

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

Nevrologiske hendelser

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

Allergiske reaksjoner

Alvorlige allergiske reaksjoner forbundet med adalimumab var sjelden i kliniske studier. Ikke-alvorlige allergiske reaksjoner forbundet med adalimumab var mindre vanlige i kliniske studier. Rapporter på alvorlige allergiske reaksjoner, inklusive anafylaksi, har blitt mottatt etter administrasjon av adalimumab. Hvis det oppstår anafylaktiske reaksjoner eller annen alvorlig allergisk reaksjon, må administrasjonen av Hulio 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 talte effektor T-, B-, NK-celler, monocytter/makrofager og nøytrofiler.

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

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

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

Sjeldne tilfeller av hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter behandlet med adalimumab er sett etter markedsføring. Denne sjeldne typen T-cellelymfom har en meget aggressiv sykdomsprogresjon og er vanligvis fatal. Noen av tilfellene med hepatosplenisk T-cellelymfom med adalimumab har skjedd hos unge voksne som samtidig ble behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin for inflammatorisk tarmsykdom. Den potensielle risikoen ved samtidig bruk av azatioprin eller 6-

merkaptopurin og adalimumab bør vurderes nøye. Man kan ikke utelukke en risiko for å utvikle hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter som behandles med Hulio (se pkt. 4.8).

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

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

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

Basert på nåværende data er det ikke kjent om adalimumab-behandling 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 adalimumab. Seponering av behandling med adalimumab 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 pediatriske pasienter vaksineres i tråd med gjeldende vaksinasjonsveiledninger før behandling med adalimumab startes.

Pasienter som behandles med adalimumab 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 adalimumab hos pasienter med lett hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Adalimumab er kontraindisert ved moderat eller

alvorlig hjertesvikt (se pkt. 4.3). Behandling med Hulio skal seponeres hos pasienter som utvikler nye eller forverrede symptomer på kongestiv hjertesvikt.

Autoimmun aktivitet

Behandling med Hulio 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 Hulio utvikler symptomer på lupuslignende syndrom og er positiv for antistoffer mot dobbelkjedet DNA, skal videre behandling med Hulio stoppes (se pkt. 4.8).

Samtidig bruk av biologisk DMARDs eller TNF-antagonister

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

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

Kirurgi

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

Tynntarmobstruksjon

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

Eldre

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

Pediatrisk populasjon

Se Vaksinasjoner over.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Sorbitol

Dette legemidlet inneholder sorbitol (E 420). Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse bør ikke ta / gis dette legemidlet.

Natrium

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

Polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 0,8 mg polysorbat 80 i hvert 40 mg hetteglass, som tilsvarer 1,0 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

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).

Kombinasjonen av adalimumab og abatacept er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

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 Hulio-behandling.

Graviditet

Prospektivt innsamlede data fra et stort antall (omtrent 2100) 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 alvorlige fødselsdefekter. Forekomsten av graviditeter med minst en levende nyfødt med alvorlig fødselsdefekt var 6/69 (8,7 %) hos kvinner med RA behandlet med adalimumab og 5/74 (6,8 %) hos ubehandlede kvinner med RA (ikke-justert OR 1,31, 95 % KI 0,38-4,52) og 16/152 (10,5 %) hos kvinner med CD behandlet med adalimumab og 3/32 (9,4 %) hos ubehandlede kvinner med CD (ikke-justert OR 1,14, 95 % KI 0,31-4,16). Den justerte OR (tatt hensyn til forskjeller ved baseline) var 1,10 (95 % KI 0,45-2,73) ved kombinasjon av RA og CD. Det var ingen distinkte forskjeller mellom adalimumab-behandlede og ubehandlede kvinner for de sekundære endepunktene spontanabort, mindre fødselsdefekter, prematur fødsel, størrelse ved fødsel og alvorlige eller opportunistiske infeksjoner, og ingen dødfødsler eller maligniteter ble rapportert. Tolkningen av data kan være påvirket av metodebegrensninger i studien, inkludert begrenset utvalgsstørrelse og ikke-randomisert design.

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

På grunn av hemming av TNF 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 lav biotilgjengelighet. Det forventes ingen effekter på den nyfødte/spedbarn som ammes. Adalimumab 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

Hulio kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vertigo og svekket syn kan oppstå etter administrering av Hulio (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 (AS)), psoriasisartritt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, psoriasis, hidrosadenitt og uveitt. De pivotale kontrollerte studiene som inkluderer 6089 pasienter som ble behandlet med adalimumab og 3801 pasienter som fikk placebo eller aktiv kontroll i løpet av kontrollperioden.

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

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

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

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

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

Pediatrisk populasjon

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

Bivirkningstabell

Følgende liste av bivirkninger er basert på erfaring fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring og er vist i henhold til organklassesystem og forekomst i tabell 7 nedenfor: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) og

ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra 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 avsnittene 4.3, 4.4. og 4.8 vil denne bli merket med stjerne (*) i organsystem-kolonnen.

Tabell 7: Bivirkninger

Organklassesystem	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, histoplamose og mycobacterium avium kompleks-infeksjon), bakterieinfeksjoner, øyeinfeksjoner, divertikulitt ¹⁾
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)*	Vanlige	Hudkreft unntatt melanom (inkludert basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom), godartet svulst
	Mindre vanlige	Lymfom**, solid organneoplasme (inkludert brystkreft, svulst i lunge, svulst i skjoldbruskkjertel), melanom**
	Sjeldne	Leukemi ¹⁾
	Ikke kjent	Hepatosplenisk T-cellelymfom ¹⁾ , merkelcellekarsinom (nevroendokrin karsinom av 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)

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
	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, nevropati
	Sjeldne	Multippel sklerose, demyeliniseringsforstyrrelser (f.eks. optisk nevritt, Guillain-Barré syndrom) ¹⁾
Øyesykdommer	Vanlige	Synsforstyrrelser, konjunktivitt, blefaritt, hevelse i øye
	Mindre vanlige	Diplopi
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Svimmelhet
	Mindre vanlige	Døvhets, øresus
Hjertesykdommer*	Vanlige	Takykardi
	Mindre vanlige	Hjerteinfarkt ¹⁾ , arytmi, kongestiv hjertesvikt
	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

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
	Vanlige	Gastrointestinal blødning, dyspepsi, refluksøsofagitt (GERD), Sjøgrens syndrom
	Mindre vanlige	Pankreatitt, dysfagi, ansiktsødem
	Sjeldne	Intestinal perforasjon ¹⁾
Sykdommer i lever og galleveier*	Svært vanlige	Stigning i 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, alopesi 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	Eretil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*	Svært vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert erytem på injeksjonsstedet)
	Vanlige	Brystsmerter, ødem, pyreksi ¹⁾
	Mindre vanlige	Inflammasjon

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Undersøkelser*	Vanlige	Koagulasjons- og blødningsforstyrrelser (inkludert forlenget aktivert partiell tromboplastintid), positiv test på autoantistoff (inkludert dobbelkjedet DNA antistoff), forhøyet laktatdehydrogenase i blod
	Ikke kjent	Økt vekt ²⁾
Skader, forgiftninger og prosedyrerelaterte komplikasjoner	Vanlige	Nedsatt tilheling

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

** inkludert utvidete åpne studier

¹⁾ inkluderer data fra spontanrapportering

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

Hidrosadenitt

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

Uveitt

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reaksjoner på injeksjonsstedet

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

Infeksjoner

I de pivotale kontrollerte studiene hos voksne og barn var infeksjonsfrekvensen 1,51 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 pasienter behandlet med adalimumab og 0,03 pr. pasientår blant pasienter på placebo eller aktiv kontroll.

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

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

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

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

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

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

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

Autoantistoffer

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

Bivirkninger i lever og galleveier

I kontrollerte fase 3-studier med adalimumab hos pasienter med revmatoid artritt og psoriasisartritt med en varighet på kontrollperioden varierende fra 4 til 104 uker, oppstod stigninger i

ALAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 3,7 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,6 % av pasientene i kontrollgruppen.

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

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

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

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

Ingen stigninger i ALAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ ble sett i fase 3-studier med adalimumab hos 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 ved uke 4) hos pasienter med hidrosadenitt med en kontrollperiode mellom 12 til 16 uker, oppstod stigninger i ALAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 0,3 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 0,6 % av pasientene i kontrollgruppen.

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

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

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

Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, tumornekrosefaktor alfa (TNF- α)-hemmere.
ATC-kode: L04A B04

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

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Voksne med revmatoid artritt

Adalimumab ble evaluert i flere kliniske studier med totalt mer enn 3000 pasienter med revmatoid artritt. Effekt og sikkerhet av adalimumab ble utredet i fem randomiserte, dobbeltblindede og velkontrollerte studier. Enkelte pasienter fikk behandling som varte i inntil 120 måneder.

RA-studie I evaluerte 271 pasienter med moderat til 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 evaluerte 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 subkutan annenhver uke med placebo i de mellomliggende ukene, eller hver uke i 26 uker; placebo ble gitt hver uke av samme varighet. Ingen andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler var tillatt.

RA-studie III evaluerte 619 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var ≥ 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 ukene ble 457 pasienter inkludert i en åpen oppfølgingsstudie hvor det ble gitt 40 mg adalimumab/metotreksat (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 behandling som allerede var innledet, forutsatt at behandlingen hadde vært stabil i minst 28 dager. Disse legemidlene inkluderer metotreksat, leflunomid, hydroksyklorokin, sulfasalazin og/eller gullsalter. Pasientene ble randomisert til behandling med enten 40 mg adalimumab eller placebo annenhver uke i 24 uker.

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

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

ACR-respons

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

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

Respons	RA-studie I ^{***}		RA-studie II ^{***}		RA-studie III ^{***}	
	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 og 26 uker sammenlignet med placebo av alle individuelle komponenter for ACR-responskriteriene (antall ømme og hovne ledd, legens og pasientens vurdering av sykdomsaktivitet og smerte, uførhetsindeks (HAQ) og CRP-verdier (mg/dl)). I RA-studie III vedvarte disse forbedringene i 52 uker.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ved uke 52 oppnådde 42,9 % av pasientene som fikk kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat klinisk remisjon (DAS28 (CRP) < 2,6) sammenlignet med 20,6 % av pasientene som fikk metotreksat monoterapi og 23,4 % av pasientene som fikk adalimumab monoterapi. Kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat var klinisk og statistisk bedre enn metotreksat ($p < 0,001$) og adalimumab monoterapi ($p < 0,001$), i 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 randomisert til adalimumab monoterapi eller adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling, som ble inkludert i den åpne forlengelsesfasen, fullførte 171 pasienter 10 år med adalimumab-behandling. Blant disse ble 109 pasienter (63,7 %) rapportert til å være i remisjon etter 10 år.

Radiografisk respons

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

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

Tabell 10: Radiologisk gjennomsnittlig endring over 12 måneder i RA-studie III

	Placebo/MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg annenhver uke	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (95 % konfidens- intervall ^b)	p-verdi
Total Sharp Score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erosjonsscore	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d -score	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a metotreksat^b 95 % konfidensintervall for forskjellen i score mellom metotreksat og adalimumab.^c Basert på rankanalyse^d Joint space narrowing

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

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

	MTX n = 257 (95 % KI)	Adalimumab n = 274 (95 % KI)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % KI)	p- verdi ^a	p- verdi ^b	p- verdi ^c
Total Sharp Score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosjonsscore	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 Total Sharp Score $\leq 0,5$ siden oppstart) signifikant høyere med kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat (henholdsvis 63,8 % og 61,2 %) sammenlignet med metotreksat monoterapi (henholdsvis 37,4 % og 33,5 %, $p < 0,001$) og adalimumab monoterapi (henholdsvis 50,7 %, $p < 0,002$ og 44,5 %, $p < 0,001$).

I den åpne forlengelsesfasen av RA studie V, var gjennomsnittlig endring fra baseline ved år 10 i den modifiserte Total Sharp Score 10,8, 9,2 og 3,9 hos pasienter henholdsvis opprinnelig randomisert til metotreksat monoterapi, adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling. De tilsvarende andeler pasienter uten radiografisk progresjon var henholdsvis 31,3 %, 23,7 % og 36,7 %.

Livskvalitet og fysisk funksjon

Helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble vurdert ved hjelp av uførhetsindeksen i spørreskjemaet for helseutredning (Health Assessment Questionnaire HAQ) i de fire opprinnelige, veldefinerte og kontrollerte studiene, som var et forhåndsspesifisert primærendepunkt ved uke 52 i RA-studie III. Alle doseringer/regimer for adalimumab i alle fire studier viste statistisk signifikant større forbedring i uførhetsindeksen til HAQ fra oppstart til 6. måned sammenlignet med placebo og i RA-studie III ble det samme observert ved uke 52. Resultater fra «Short Form Health Survey» (SF-36) 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 pasientene som oppnådde forbedring i fysisk funksjon og fortsatte behandlingen. Forbedring i livskvalitet ble målt opptil 156 uker (36 måneder) og forbedringen vedvarte gjennom denne perioden.

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

Voksne med plakkpsoriasis

Sikkerhet og effekt av adalimumab har vært undersøkt hos voksne pasienter med kronisk plakkpsoriasis (≥ 10 % kroppsoverflate («body surface area» (BSA)) og «Psoriasis Area and Severity Index» (PASI) ≥ 12 eller ≥ 10), som var kandidater for systemisk behandling eller lysbehandling i randomiserte, dobbeltblindede studier. I psoriasisstudiene I og II var 73 % av pasientene tidligere behandlet med systemisk behandling eller lysbehandling. Sikkerhet og effekt av adalimumab ble også undersøkt hos voksne pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis med samtidig hånd og/eller fot psoriasis, som var kandidater for systemisk behandling i en randomisert, dobbeltblindet studie (Psoriasisstudie III).

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

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

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

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

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

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

^a Prosent av pasienter som har oppnådd PASI 75-respons ble beregnet som senterjustert rate

^b $p < 0,001$, Adalimumab vs. placebo

Tabell 13: Psoriasisstudie II (CHAMPION) – Effektresultater ved 16 uker

	Placebo N = 53 n (%)	MTX 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 vs. placebo

^b $p < 0,001$ Adalimumab vs. metotreksat

^c $p < 0,01$ Adalimumab vs. placebo

^d $p < 0,05$ Adalimumab vs. metotreksat

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

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

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

Signifikant forbedring ved uke 16 fra behandlingsstart sammenlignet med placebo (studiene I og II) og metotreksat (studie II) ble vist i DLQI (Dermatology Life Quality Index). I studie I var også

forbedringer i sammenlagt score for de fysiske og mentale komponentene i SF-36 signifikante sammenlignet med placebo.

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

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

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

Tabell 14: Psoriasisstudie IV – Effekresultater ved 16, 26 og 52 uker

Endepunkt	Uke 16 Placebokontrollert		Uke 26 Placebokontrollert		Uke 52 Åpen studie
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 109	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F klar/minimal og ≥ 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.

Hidrosadenitt hos voksne

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i randomiserte, dobbeltblindede, placebo-kontrollerte studier og en åpen forlengelsesstudie hos voksne pasienter med moderat til alvorlig hidrosadenitt (HS) som var 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 uker behandling ble pasientene som fikk adalimumab i periode A re-randomisert i periode B til én av tre behandlingsgrupper (40 mg adalimumab hver uke, 40 mg adalimumab annenhver uke, eller placebo fra uke 12 til uke 35). Pasientene som fikk placebo i periode A ble gitt adalimumab 40 mg hver uke i periode B.

Studie HS-II (PIONEER II) undersøkte 326 pasienter innenfor to behandlingsperioder. I periode A fikk pasientene placebo eller adalimumab med en startdose på 160 mg ved uke 0, 80 mg ved uke 2 og 40 mg hver uke ved uke 4 til uke 11. I løpet av studien fortsatte 19,3 % av pasientene med samtidig oral antibiotikabehandling. Etter 12 ukers behandling ble pasientene som fikk adalimumab i periode A re-randomisert i periode B til én av tre behandlingsgrupper (40 mg adalimumab hver uke, 40 mg adalimumab annenhver uke, eller placebo fra uke 12 til uke 35). Pasientene som fikk placebo i periode A ble gitt placebo i periode B.

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

Klinisk respons

Reduksjon av inflammatoriske sår og hindring av forverrelse av abscesser og rennende fistler ble undersøkt ved å bruke «Hidradenitis Suppurativa Clinical Response» (HiSCR; minst en 50 % reduksjon i totalt 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 «Numeric Rating Scale» hos pasienter som gikk inn i studien med en startscore på 3 eller høyere på en 11-punkts skala.

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

Tabell 15: Effekresultater etter 12 uker , HS-studier I og II

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

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

^a Blant alle randomiserte pasienter.

^b Blant pasienter med HS-relaterte hudsmarter vurdert til ≥ 3 , basert på «numeric rating scale» 0-10; 0 = ingen hudsmarter, 10 = hudsmarter så sterke man kan forestille seg.

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

Større forbedringer ved uke 12 fra start sammenlignet med placebo ble vist i hudspesifikk helserelatert livskvalitet, målt ved bruk av «Dermatology Life Quality Index» (DLQI; studiene HS-I og HS-II), global pasienttilfredshet med legemiddelbehandling, målt ved bruk av

«Treatment Satisfaction Questionnaire – Medication» (TSQM; studiene HS-I og HS-II) og fysisk helse målt ved bruk av den fysiske komponenten av SF-36 (studie HS-I).

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

Tabell 16: Andel av pasienter^a som fikk HiSCR^b ved uke 24 og 36 etter behandlingsendring fra ukentlig adalimumab ved uke 12

	Placebo (behandlingsstans) N = 73	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 70	Adalimumab 40 mg hver uke 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-responsdere.

Blant pasienter med minst en delvis respons ved uke 12 og som fikk 40 mg adalimumab ukentlig 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 adalimumab 40 mg ukentlig, tilbake til nivåer tilsvarende de som ble observert før behandlingen ble stoppet (56,0 %).

Voksen Crohns sykdom

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

Induksjon av klinisk remisjon (definert som CDAI < 150) ble vurdert i to studier, CD-studie I (CLASSIC I) og CD-studie II (GAIN). I CD-studie I ble 299 pasienter som aldri hadde brukt TNF-antagonister randomisert til en av fire behandlingsgrupper; placebo ved uke 0 og 2, 160 mg adalimumab ved uke 0 og 80 mg ved uke 2, 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2, og 40 mg ved uke 0 og 20 mg ved uke 2. I CD-studie II ble 325 pasienter som hadde mistet respons eller var intolerante for infliksimab randomisert til enten 16 mg adalimumab ved uke 0 og 80 mg ved uke 2 eller placebo ved ukene 0 og 2. Primære ikke-responsdere ble ekskludert fra studiene og disse pasientene ble derfor ikke evaluert videre.

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

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

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

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

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

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

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

Tabell 18: Vedlikehold av klinisk remisjon og respons (prosent av pasientene)

	Placebo	40 mg adalimumab annenhver uke	40 mg adalimumab hver uke
Uke 26	N = 170	N = 172	N = 157
Klinisk remisjon	17 %	40 %*	47 %*
Klinisk respons (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pasienter i steroidfri remisjon for ≥ 90 dager ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Uke 56	N = 170	N = 172	N = 157
Klinisk remisjon	12 %	36 %*	41 %*
Klinisk respons (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pasienter i steroidfri remisjon for ≥ 90 dager ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

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

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

^a Av de som fikk kortikosteroider ved baseline

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

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

Livskvalitet

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

Uveitt hos voksne

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

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

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

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

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

Klinisk respons

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

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

Analyse Behandling	N	Svikt N (%)	Median tid til svikt (måneder)	HR ^a	KI 95 % for HR ^a	P-verdi ^b
Tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 6 i UV I-studien						
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 UV II-studien						
Primæranalyse (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

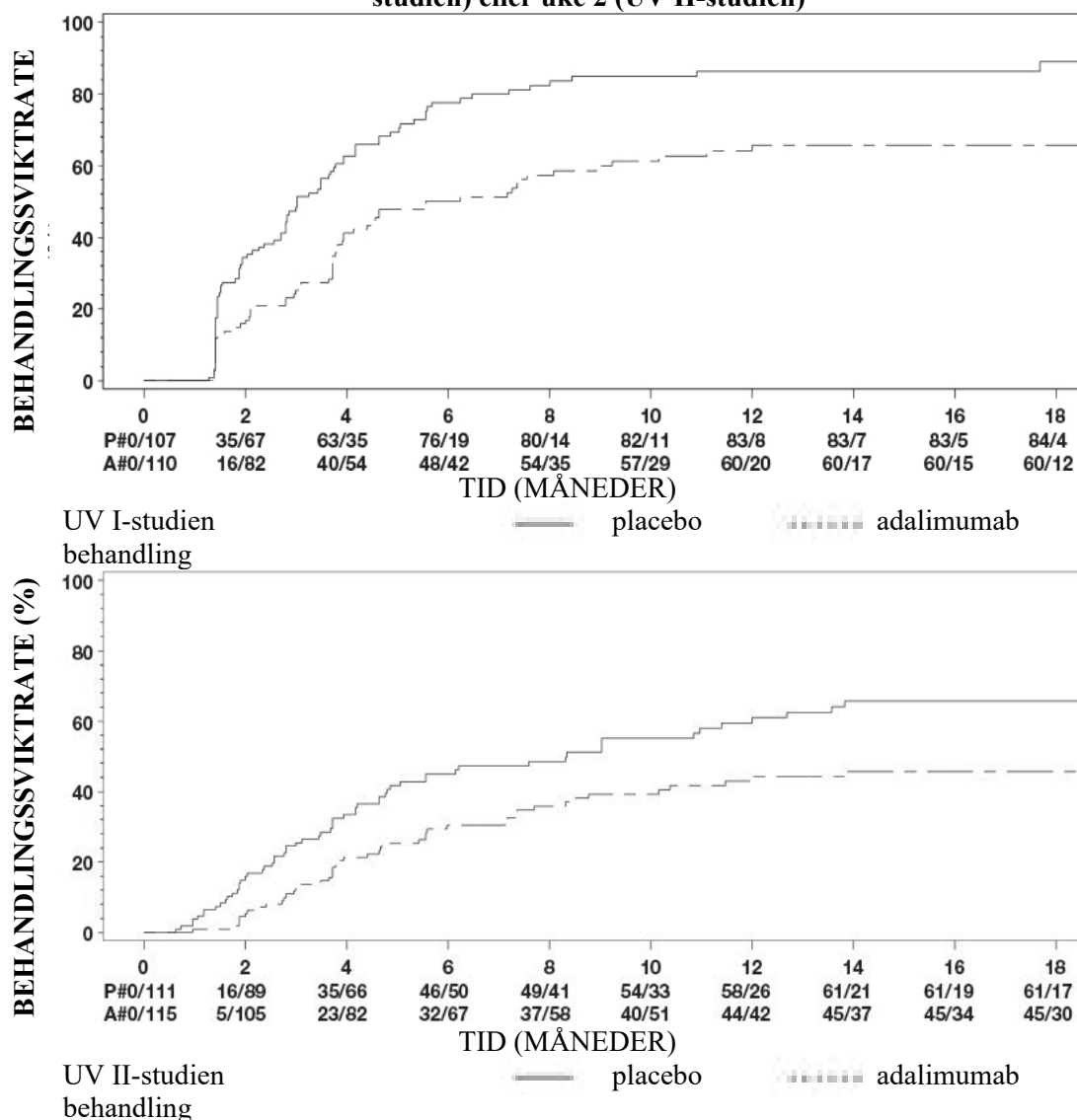
Merk: Behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (UV I-studien), eller ved eller etter uke 2 (UV II-studien), ble regnet som en hendelse. Avbrudd på grunn av andre årsaker enn behandlingssvikt, ble korrigert på tidspunktet for avbruddet.

^a HR for adalimumab vs. placebo fra proporsjonal hazard regresjon med behandling som faktor.

^b 2-sidet P-verdi ved log rank test.

^c NE = ikke estimerbar. Færre enn halvparten av risikopasientene hadde en hendelse.

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



Merk: P# = placebo (antall hendelser/antall 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 som sammen definerer behandlingssvikt. I studie UV II ble statistisk signifikante forskjeller observert kun for synsskarpheit (BCVA), men de andre komponentene viste numerisk forskjell i favør adalimumab.

Av de 424 pasientene som ble inkludert i den ukontrollerte langtidsforlengelsesstudien av UV I og UV II, ble 60 pasienter vurdert som ikke-kvalifiserte (f.eks. på grunn av avvik eller på grunn av komplikasjoner sekundært til diabetisk retinopati, på grunn av katarakteroperasjon, eller vitrektomi) og ble ekskludert fra den primære effektanalysen. Av de 364 gjenværende pasientene fullførte 269 pasienter (74%) 78 uker med åpen adalimumab-behandling. Basert på observerte data («observed data approach») hadde 216 (80,3 %) inaktiv sykdom (ingen aktive inflammatoriske lesjoner, cellegradering i fremre kammer (AC) $\leq 0,5+$, uklarhet i glasslegemet («vitreous haze», VH) gradering $\leq 0,5+$) med en samtidig steroiddose $\leq 7,5$ mg per dag, og 178 (66,2 %) oppnådde steroidfri inaktiv sykdom. Beste korrigerte synsskarpheit (BCVA) ble enten forbedret eller opprettholdt (< 5 bokstaver svekkelse) i 88,6 % av øynene ved uke 78. Etter uke 78 var data generelt konsistent 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 adalimumab-behandling.

Livskvalitet

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

Immunogenisitet

Anti-adalimumab antistoffer kan dannes ved 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.

Pediatrisk populasjon

Juvenil idiopatisk artritt (JIA)

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)

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

pJIA I

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppestudie hos 171 barn (4-17 år) med polyartikulær JIA. I den åpne, innledende fasen (open-label lead in phase, OL LI) ble pasientene stratifisert i to grupper; behandling med og uten metotreksat. Pasienter som var i den gruppen som ikke ble behandlet med metotreksat hadde enten ikke brukt metotreksat tidligere eller de hadde sluttet med metotreksat minst to uker før start av studien. Pasientene sto på stabile doser av ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) og/eller prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eller 10 mg/dag maksimum). I OL LI fikk alle pasienter 24 mg/m²

opptil maksimum 40 mg adalimumab annenhver uke i 16 uker. Spredning av pasientene med hensyn til alder, minimum-, median- og maksimumdose under OL LI-fasen er vist i tabell 20.

Tabell 20: Pasienters aldersspredning og adalimumabdose under OL LI-fasen

Aldersgruppe	Antall pasienter ved behandlingsstart n (%)	Minimum, median og maksimumdose
4 til 7 år	31 (18,1)	10, 20 og 25 mg
8 til 12 år	71 (41,5)	20, 25 og 40 mg
13 til 17 år	69 (40,4)	25, 40 og 40 mg

Pasienter som viste en pediatrik ACR 30-respons ved uke 16 kunne randomiseres til den dobbeltblinde fasen og fikk enten adalimumab 24 mg/m² opptil maksimum 40 mg eller placebo annenhver uke i ytterligere 32 uker eller inntil sykdommen blusset opp. Kriterier for sykdomsoppbluss var definert som en forverring av ≥ 30 % siden behandlingsstart i ≥ 3 av 6 pediatrik ACR kjernekrterier, ≥ 2 aktive ledd og forbedring av > 30 % i ikke flere enn 1 av 6 kriterier. Etter 32 uker eller ved sykdomsoppbluss kunne pasientene inkluderes i den åpne forlengelsesfasen (open-label extension phase, OLE).

Tabell 21: Pediatrik ACR 30-repons i JIA-studien

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

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

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

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 adalimumab til bruk i kombinasjon med metotreksat og til bruk som monoterapi hos pasienter som ikke kan bruke metotreksat (se pkt. 4.2).

pJIA II

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en åpen, multisenter studie hos 32 barn (2 - < 4 år eller fra 4 år og oppover med kroppsvekt < 15 kg) med moderat til alvorlig aktiv polyartikulær JIA. Pasientene fikk 24 mg/m² kroppsoverflate opptil maksimum 20 mg adalimumab annenhver uke som

en enkeltdose via subkutan injeksjon i minst 24 uker. De fleste pasienter brukte metotreksat samtidig i løpet av studien, med færre rapporter om bruk av kortikosteroider eller NSAIDs.

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

Entesittrelatert artritt

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet studie hos 46 pediatrike 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 subkuttant annenhver uke i opptil ytterligere 192 uker. Det primære endepunktet var den prosentvise endring, fra baseline til uke 12, i antall aktive ledd med artritt (hevelse, som ikke skyldes av misdannelse, eller ledd med tap av bevegelse pluss smerter og/eller ømhet), som ble oppnådd med gjennomsnittlig prosentvis nedgang på -62,6 % (median prosent endring -88,9 %) hos pasienter i adalimumab-gruppen sammenlignet med -11,6 % (median prosent endring -50,0 %) hos pasienter i placebogruppen. Forbedring i antall aktive ledd med artritt ble opprettholdt til og med uke 156 for 26 av 31 (84 %) pasienter i adalimumab-gruppen som forble i den åpne perioden av studien. Selv om det ikke er statistisk signifikant, viste de fleste av pasientene klinisk bedring i sekundære endepunkter som antall områder med entesitt, antall ømme ledd, antall hovne ledd, pediatrik ACR 50-respons, og pediatrik ACR 70-respons.

Pediatrik plakkpsoriasis

Effekten av adalimumab ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 114 pediatrike pasienter fra alderen 4 år med alvorlig kronisk plakkpsoriasis (definert ved Physician's Global Assessment (PGA) ≥ 4 eller > 20 % kroppsoverflate («body surface area», BSA) eller > 10 % BSA inkludert veldig tykke lesjoner eller Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 20 eller PASI ≥ 10 inkludert klinisk relevant påvirkning av ansikt, genitalier eller hånd/fot), som var utilstrekkelig behandlet med topikal behandling og helioterapi eller lysbehandling.

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

Tabell 22: Pediatrik 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 *versus* MTX

c p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX

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

PASI 75 respons på 78,9 % (15 av 19 personer) og PGA 'klar' eller minimal på 52,6 % (10 av 19 personer).

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

Hidrosadenitt hos ungdom

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

Pediatrisk Crohns sykdom

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

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

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

Tabell 23: Vedlikeholdsbehandling

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

Effektresultater

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

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

Tabell 24: Pediatrisk CD-studie PCDAI klinisk remisjon og respons

	Standard dose 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 standard dose *versus* lav dose sammenligning.

Tabell 25: Pediatrisk CD-studie Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler og fistelremisjon

	Standard dose 40/20 mg annenhver uke	Lav dose 20/10 mg annenhver uke	p-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 standard dose *versus* lav dose sammenligning.

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

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

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

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

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

Pediatrisk ulcerøs kolitt

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet studie hos 93 pediatriske pasienter fra 5 til 17 år med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt (Mayo score 6 til 12 med endoskopi subscore på 2 til 3 poeng, bekreftet etter sentral vurdering av endoskopien) som hadde en utilstrekkelig respons eller intoleranse overfor konvensjonell behandling. Omtrent 16 % av pasientene

i studien hadde mislyktes tidligere anti-TNF behandling. Pasienter som fikk kortikosteroider ved studiestart kunne gradvis redusere kortikosteroidbehandlingen etter uke 4.

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

Ved uke 8 ble 62 pasienter som viste klinisk respons iht. Partiell Mayo Score (PMS: definert som en reduksjon i PMS ≥ 2 poeng og ≥ 30 % fra baseline) randomisert likt til dobbeltblindet vedlikeholdsbehandling med adalimumab med en dose på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke eller en vedlikeholdsdose på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke. Før en endring i studiedesign ble ytterligere 12 pasienter, som viste klinisk respons iht. PMS, randomisert til å få placebo, men ble ikke inkludert i den bekreftende effektanalysen. Sykdomsoppblussing ble definert som en økning i PMS på minst 3 poeng (for pasienter med PMS på 0 til 2 ved uke 8), minst 2 poeng (for pasienter med PMS på 3 til 4 ved uke 8) eller minst 1 poeng (for pasienter med PMS på 5 til 6 ved uke 8).

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

Effektresultater

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

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

Tabell 26: Klinisk remisjon iht. PMS ved uke 8

	Adalimumab^a Maksimalt 160 mg ved uke 0/placebo ved uke 1 N = 30	Adalimumab^{b, c} Maksimalt 160 mg ved uke 0 og uke 1 N = 47
Klinisk remisjon	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0, placebo i uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2		
^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2		
^c Inkluderer ikke åpen induksjonsdose med adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2		
Merknad 1: Begge induksjonsgrupper fikk 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) i uke 4 og uke 6		
Merknad 2: Pasienter med manglende verdier ved uke 8 ble ansett som ikke å ha oppnådd endepunktet		

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

Tabell 27: Effekresultater ved uke 52

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

^aHulio 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke

^bHulio 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke

^cHos pasienter som samtidig fikk kortikosteroider ved baseline

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

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

Tabell 28: Endepunktresultater iht. PUCAI

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

^aAdalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0, placebo i uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2

^bAdalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2

^cInkluderer ikke åpen induksjonsdose med adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2

^dAdalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke

^eAdalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke

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

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

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

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

Livskvalitet

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

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

Pediatrisk uveitt

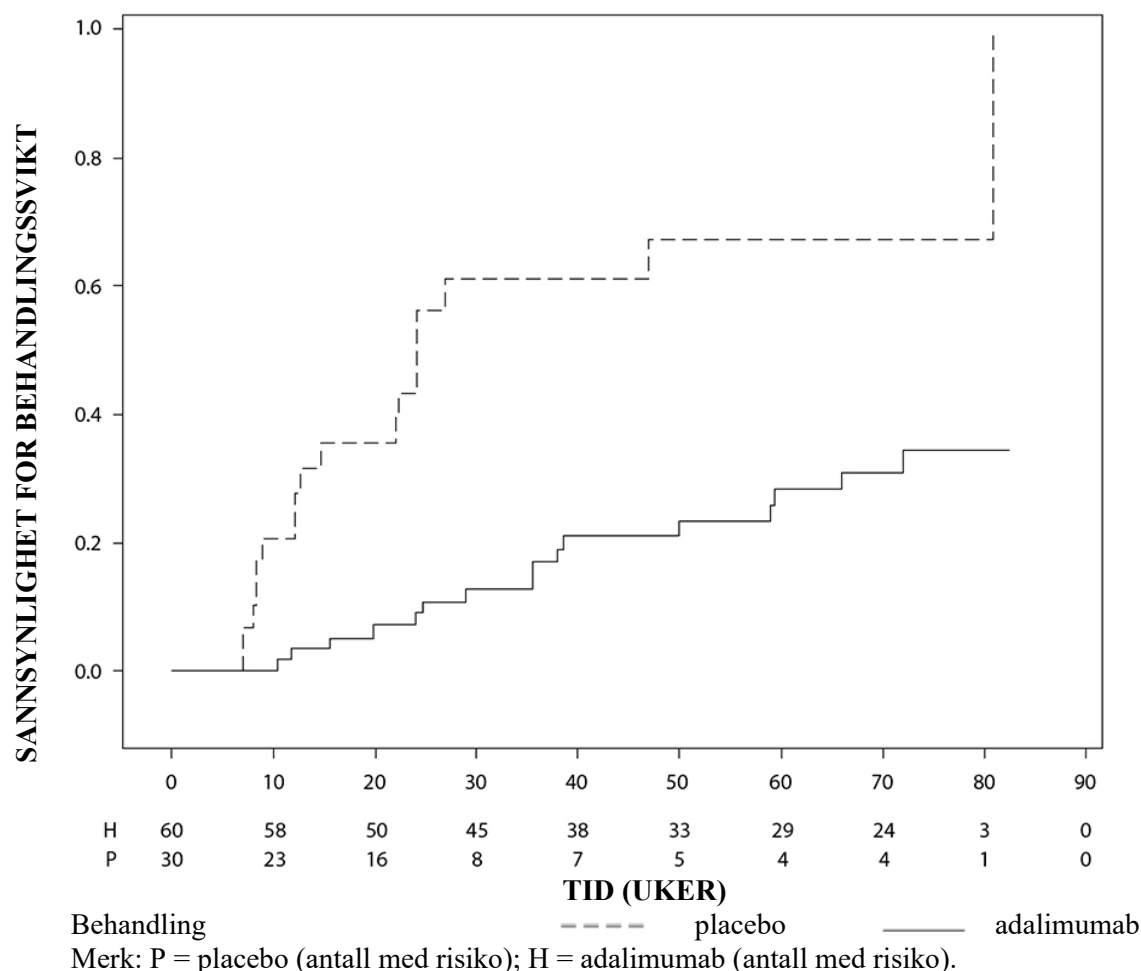
Sikkerhet og effekt av adalimumab ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 90 pediatriske pasienter mellom 2 og < 18 år med aktiv JIA-assosiert ikke-infeksiøs fremre uveitt, som ikke responderte på behandling etter minst 12 ukers behandling med metotreksat. Pasientene fikk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

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

Klinisk respons

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

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



5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

Etter administrering av 24 mg/m² (maksimum 40 mg) subkutant annenhver uke hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) i alderen 4 til 17 år, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon («trough»-konsentrasjon) av adalimumab i serum ved steady-state (verdier målt fra uke 20 til 48) på 5,6 ± 5,6 mikrogram/ml (102 % CV) uten samtidig bruk av metotreksat og 10,9 ± 5,2 mikrogram/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 på 6,0 ± 6,1 mikrogram/ml (101 % CV) uten samtidig bruk av metotreksat og 7,9 ± 5,6 mikrogram/ml (71,2 % CV) ved samtidig bruk av metotreksat.

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

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

Eksposering for adalimumab hos ungdom med HS ble estimert ved å benytte populasjonsfarmakokinetisk modellering og simulering, basert på farmakokinetikk observert på tvers

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

Hos pediatriske pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom var den åpne adalimumab induksjonsdosen 160/80 mg eller 80/40 mg ved henholdsvis uke 0 og 2 avhengig av en kroppsvekt avskåret ved 40 kg. Ved uke 4 ble pasienter randomisert til vedlikeholdsbehandlingsgrupper 1:1 til enten standard dose (40/20 mg annenhver uke) eller lav dose (20/10 mg annenhver uke) basert på deres kroppsvekt. Gjennomsnittlige ($\pm$ SD) bunnkonsentrasjoner av adalimumab i serum oppnådd ved uke 4 var $15,7 \pm 6,6$ mikrogram/ml for pasienter ≥ 40 kg (160/80 mg) og $10,6 \pm 6,1$ mikrogram/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 $9,5 \pm 5,6$ mikrogram/ml for gruppen som fikk standard dose og $3,5 \pm 2,2$ mikrogram/ml for gruppen som fikk lav dose. Gjennomsnittlige bunnkonsentrasjoner ble vedlikeholdt hos pasienter som fortsatte på adalimumab behandling annenhver uke i 52 uker. For pasienter som økte dosen fra annenhver uke til ukentlig regime var gjennomsnittlige ($\pm$ SD) serum konsentrasjoner av adalimumab ved uke 52 $15,3 \pm 11,4$ mikrogram/ml (40/20 mg, ukentlig) og $6,7 \pm 3,5$ mikrogram/ml (20/10 mg, ukentlig).

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

Eksponering-responsforhold i pediatrisk populasjon

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

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

Voksne

Etter subkutan administrasjon av en enkeltdose på 40 mg er absorpsjonen og distribusjonen av adalimumab langsom, med maksimale serumkonsentrasjoner etter omkring 5 dager. Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengeligheten for adalimumab estimert fra tre studier etter en enkeltdose på 40 mg gitt subkutan var 64 %. Etter enkeltdoser administrert intravenøst i området 0,25 til 10 mg/kg, var konsentrasjonene proporsjonale med dosen. Etter doser på 0,5 mg/kg (40 mg) varierte clearance fra 11 til 15 ml/time, distribusjonsvolumet (V_{ss}) varierte fra 5 til 6 liter, og den gjennomsnittlige terminalfase halveringstiden var ca. to uker. Adalimumab-konsentrasjonene i synovialvæsken hos flere pasienter med revmatoid artritt varierte fra 31 til 96 % av konsentrasjonene 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 mikrogram/ml (uten samtidig metotreksat) og 8 til 9 mikrogram/ml (med samtidig

metotreksat). Bunnnivåene av adalimumab i serum ved steady-state økte omtrent proporsjonalt med dosen etter 20, 40 og 80 mg administrert subkutan annenhver uke og hver uke.

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

Hos voksne pasienter med hidrosadenitt gir en dose på 160 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 80 mg ved uke 2 en bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 7 til 8 mikrogram/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 mikrogram/ml under behandling med 40 mg adalimumab 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 mikrogram/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 mikrogram/ml i induksjonsperioden. Gjennomsnittlige bunnnivåer ved steady-state på ca. 7 mikrogram/ml ble observert hos pasienter med Crohns sykdom som fikk en vedlikeholdsdose på 40 mg adalimumab annenhver uke.

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

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

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

Eliminasjon

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

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mononatriumglutamat
Sorbitol (E 420)
Metionin
Polysorbat 80
Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hulio 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i endose hetteglass (type I glass) med gummipropp fluoropolymerlaminert butylgummi), aluminiumsforsegling og flip-off lokk.

Hver enkeltpakning inneholder 1 hetteglass (0,8 ml steril oppløsning), 1 tom steril injeksjonssprøyte, 1 steril nål, 1 steril hetteglassadapter og 2 injeksjonstørk.

Flerpakning med 2 (2 pakninger á 1) hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Irland D13 R20R

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1319/007
EU/1/18/1319/008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17 September 2018

Dato for siste fornyelse: 3. august 2023

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hulio 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
Hver 0,8 ml endose ferdigfylt penn inneholder 40 mg adalimumab.

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

Hjelpestoff(er) med kjent effekt
Hver ferdigfylte sprøyte eller ferdigfylte penn inneholder 38,2 mg sorbitol (E 420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar eller lett opaliserende, fargeløs til blek brungul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt

Hulio i kombinasjon med metotreksat er indisert til:

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

Hulio 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 leddskaden, målt ved røntgenundersøkelser, og å forbedre fysisk funksjon.

Juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Hulio 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 antireumatiske legemidler (DMARDs). Hulio 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

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

Aksial spondylartritt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

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

Aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

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

Psoriasisartritt

Hulio er indisert til behandling av aktiv og progredierende psoriasisartritt hos voksne når responsen på tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler ikke har vært tilfredsstillende. Hulio 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

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

Pediatrisk plakkpsoriasis

Hulio 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.

Hidrosadenitt (*hidradenitis suppurativa*, HS) hos ungdom

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

Crohns sykdom

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

Pediatrisk Crohns sykdom

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

Ulcerøs kolitt

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

Pediatrisk ulcerøs kolitt

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

Uveitt

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

Pediatrisk uveitt

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

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

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

Dosering

Revmatoid artritt

Anbefalt dose av Hulio 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 Hulio.

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

Ved monoterapi, kan noen pasienter som opplever en reduksjon i respons på Hulio 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.

Hulio kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller legemiddelformer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Doseopphold

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

Tilgjengelige data viser at reintroduksjon av adalimumab etter et opphold på 70 dager eller lenger vil føre til samme kliniske respons og sikkerhetsprofil som før oppholdet.

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

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

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 Hulio 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 Hulio 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.

Hulio kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller legemiddelformer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Hidrosadenitt

Anbefalt dosering av Hulio hos voksne pasienter med hidrosadenitt (HS) er 160 mg initialt ved dag 1 (dosen kan gis som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller som to 40 mg injeksjoner per dag på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg to uker senere ved dag 15 (gitt som to 40 mg injeksjoner på en dag). To uker senere (dag 29) fortsettes behandlingen med én dose på 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke (gitt som to 40 mg injeksjoner på en dag). Behandling med antibiotika kan fortsette under behandling med Hulio om nødvendig. Det anbefales at pasienten bruker en topikal antiseptisk vask på sine HS sår daglig under behandling med Hulio.

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 Hulio eller 80 mg annenhver uke startes opp igjen (se pkt. 5.1).

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

Hulio kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller legemiddelformer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Crohns sykdom

Anbefalt induksjonsregime med Hulio 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 rask behandlingsrespons kan et regime med 160 mg i 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 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 Hulio og sykdomssymptomer kommer tilbake, kan Hulio reintroduceres. Det er lite erfaring med reintroduksjon av Hulio 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 Hulio 40 mg annenhver uke kan ha nytte av en økning i dosering til 40 mg Hulio 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.

Hulio kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller legemiddelformer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Ulcerøs kolitt

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

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

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

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

Hulio kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller legemiddelformer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Uveitt

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

Hulio kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller legemiddelformer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke nødvendig med justering av dosen.

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

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

Pediatrik populasjon

Juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt fra 2 års alder

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

Tabell 1: Huliidosering 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 viser at klinisk respons oppnås vanligvis innen 12 uker. Fortsettelse av behandlingen hos pasienter som ikke responderer innen denne perioden, bør vurderes nøye.

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

Hulio kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller legemiddelformer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Entesittrelatert artritt

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

Tabell 2: Huliidosering 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.

Hulio kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller legemiddelformer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Psoriasisartritt og aksial spondylartritt inkludert ankyloserende spondylitt

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

Pediatrisk plakkpsoriasis

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

Tabell 3: Huliodosering for pediatriske pasienter med plakkpsoriasis

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

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

Hvis rebehandling med Hulio er indisert, bør behandlings- og doseringsretningslinjene ovenfor følges.

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

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

Hulio kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller legemiddelformer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

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

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

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

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

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

Skulle det være nødvendig å avbryte behandlingen, kan behandling med Hulio 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.

Hulio kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller legemiddelformer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Pediatrisk Crohns sykdom

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

Tabell 4: Huliidosering for pediatriske pasienter med Crohns sykdom

Kroppsvekt	Startdose	Vedlikeholdsdose fra uke 4
< 40 kg	40 mg ved uke 0 og 20 mg ved uke 2 Dersom det er behov for raskere respons på behandlingen og med viten om at bivirkningsrisiko kan være høyere ved bruk av høyere startdose, kan følgende dosering benyttes: 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2	20 mg annenhver uke
≥ 40 kg	80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2 Dersom det er behov for raskere respons på behandlingen og med viten om at bivirkningsrisiko kan være høyere ved bruk av høyere startdose, kan følgende dosering benyttes: 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2	40 mg annenhver uke

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.

Hulio kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller legemiddelformer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Pediatrisk ulcerøs kolitt

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

Tabell 5. Huliidosering for pediatriske pasienter med ulcerøs kolitt

Kroppsvekt	Startdose	Vedlikeholdsdose fra uke 4*
<40 kg	80 mg ved uke 0 (gitt som to 40 mg injeksjoner på én dag) og 40 mg ved uke 2 (gitt som én 40 mg injeksjon)	40 mg annenhver uke
≥ 40 kg	160 mg ved uke 0 (gitt som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager) og 80 mg ved uke 2 (gitt som to 40 mg injeksjoner på én dag)	80 mg annenhver uke

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

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

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

Hulio kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller legemiddelformer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Pediatrisk uveitt

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

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

Tabell 6: Huliodosering 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 Hulio 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 Hulio hos barn < 6 år (se pkt. 5.2).

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

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

Hulio kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller legemiddelformer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Administrasjonsmåte

Hulio administreres ved subkutan injeksjon. Fullstendig instruksjon for riktig bruk finnes i pakningsvedlegget.

Et 40 mg hetteglass til pediatrisk bruk er tilgjengelig for pasienter som ikke har behov for en full dose på 40 mg.

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å bedre sporbarheten av biologiske legemidler, skal navnet og batchnummeret for det administrerte legemidlet registreres tydelig.

Infeksjoner

Pasienter som behandles med tumor-nekrosefaktor (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 adalimumab. Da eliminering av adalimumab kan ta opptil fire måneder, bør overvåking fortsette ut denne perioden.

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

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

Alvorlige infeksjoner

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

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

Tuberkulose

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

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

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

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

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

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

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

Tilfeller av reaktivert tuberkulose har forekommet hos pasienter behandlet med adalimumab til tross for profylaktisk behandling mot tuberkulose. Noen pasienter med vellykket behandling mot 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 Hulo.

Andre opportunistiske infeksjoner

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

Hos pasienter som utvikler symptomer som feber, malaise, vekttap, svette, hoste, dyspné og/eller lungeinfiltrat eller andre alvorlige systemiske sykdommer med eller uten samtidig sjokk bør en invasiv soppinfeksjon mistenkes og behandling med Hulo 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 adalimumab-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 Hulo bør overvåkes nøye med hensyn på sykdomstegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandlingen og flere måneder etter avsluttet behandling. Tilstrekkelig data om behandling av pasienter som er HBV-bærere med antiviralterapi for å forebygge HBV-reaktivering, samtidig med TNF-antagonistterapi, er ikke tilgjengelig. Hulo bør seponeres hos pasienter som utvikler HBV-reaktivering og effektiv antiviralterapi med passende støttebehandling bør startes.

Nevrologiske hendelser

TNF-antagonister, også adalimumab, er i sjeldne tilfeller satt i sammenheng med oppblussing eller forverring av kliniske symptomer og/eller radiografisk indikasjon på demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet, inkludert multippel sklerose og optikusnevritt, og perifer demyeliniserende sykdom, inkludert Guillain-Barré syndrom. Forskrivende lege bør utvise varsomhet når adalimumab vurderes til pasienter med tidligere eksisterende eller nylig oppståtte demyeliniserende sykdommer i det sentrale- eller perifere nervesystemet. Seponering av Hulo 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 Hulo og regelmessig under behandlingen, for å sjekke for pre-eksisterende eller utviklende demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet.

Allergiske reaksjoner

Alvorlige allergiske reaksjoner forbundet med adalimumab var sjelden i kliniske studier. Ikke-alvorlige allergiske reaksjoner forbundet med adalimumab var mindre vanlige i kliniske studier. Rapporter på alvorlige allergiske reaksjoner, inklusive anafylaksi, har blitt mottatt etter administrasjon av adalimumab. Hvis det oppstår anafylaktiske reaksjoner eller annen alvorlig allergisk reaksjon, må administrasjonen av Hulo 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 talte 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 ≤ 18 år). Omtrent halvparten av tilfellene var lymfomer. Andre tilfeller representerte forskjellige maligniteter og inkluderte sjeldne maligniteter som vanligvis er assosiert med immunsuppresjon. Risiko for utvikling av maligniteter hos barn og ungdom som er behandlet med TNF-antagonister, kan ikke utelukkes.

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

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

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

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

Basert på nåværende data er det ikke kjent om adalimumab-behandling 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 adalimumab. Seponering av behandling med Hulio bør vurderes hos pasienter med bekreftet signifikante hematologiske abnormaliteter.

Vaksinasjoner

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

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

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

Autoimmun aktivitet

Behandling med Hulio 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 Hulio utvikler symptomer på lupuslignende syndrom og er positiv for antistoffer mot dobbelkjedet DNA, skal videre behandling med Hulio stoppes (se pkt. 4.8).

Samtidig bruk av biologisk DMARDs eller TNF-antagonister

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

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

Kirurgi

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

Tynntarmobstruksjon

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

Eldre

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

Pediatrisk populasjon

Se Vaksinasjoner over.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Sorbitol

Dette legemidlet inneholder sorbitol (E 420). Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse bør ikke ta / gis dette legemidlet.

Natrium

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

Polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 0,8 mg polysorbat 80 i hver 40 mg ferdigfylte sprøyte og i hver ferdigfylte penn, som tilsvarer 1,0 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Kombinasjonen av adalimumab og anakinra er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Kombinasjonen av adalimumab og abatacept er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

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 Hulio-behandling.

Graviditet

Prospektivt innsamlede data fra et stort antall (omtrent 2100) 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 alvorlige fødselsdefekter. Forekomsten av graviditeter med minst en levende nyfødt med alvorlig fødselsdefekt var 6/69 (8,7 %) hos kvinner med RA behandlet med adalimumab og 5/74 (6,8 %) hos ubehandlede kvinner med RA (ikke-justert OR 1,31, 95 % KI 0,38-4,52) og 16/152 (10,5 %) hos kvinner med CD behandlet med adalimumab og 3/32 (9,4 %) hos ubehandlede kvinner med CD (ikke-justert OR 1,14, 95 % KI 0,31-4,16). Den justerte OR (tatt hensyn til forskjeller ved baseline) var 1,10 (95 % KI 0,45-2,73) ved kombinasjon av RA og CD. Det var ingen distinkte forskjeller mellom adalimumab-behandlede og ubehandlede kvinner for de sekundære endepunktene spontanabort, mindre fødselsdefekter, prematur fødsel, størrelse ved fødsel og alvorlige eller opportunistiske infeksjoner, og ingen dødfødsler eller maligniteter ble rapportert. Tolkningen av data kan være påvirket av metodebegrensninger i studien, inkludert begrenset utvalgsstørrelse og ikke-randomisert design.

I en toksisitetstudie av fosterutvikling hos aper var det ingen indikasjon på maternell toksisitet, 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 lav biotilgjengelighet. Det forventes ingen effekter på den nyfødte/spedbarn som ammes. Adalimumab 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

Hulio kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vertigo og svekket syn kan oppstå etter administrering av Hulio (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 (AS)), psoriasisartritt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, psoriasis, hidrosadenitt og uveitt. De pivotale kontrollerte studiene som inkluderer 6089 pasienter som ble behandlet med adalimumab og 3801 pasienter som fikk placebo eller aktiv kontroll i løpet av kontrollperioden.

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

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

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

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

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

Pediatrisk populasjon

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

Bivirkningstabell

Følgende liste av bivirkninger er basert på erfaring fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring og er vist i henhold til organklasser og forekomst i tabell 7 nedenfor: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra 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 avsnittene 4.3, 4.4. og 4.8 vil denne bli merket med stjerne (*) i organsystem-kolonnen.

Tabell 7: Bivirkninger

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer*	Svært vanlige	Luftveisinfeksjon (inkludert nedre og øvre luftveisinfeksjon, pneumoni, sinusitt, faryngitt, nasofaryngitt og herpesvirus pneumoni)
	Vanlige	Systemiske infeksjoner (inkludert sepsis, candidiasis og influensa), intestinale infeksjoner (inkludert viral gastroenteritt), hud- og bløtvevsinfeksjoner (inkludert paronyki, cellulitt, impetigo, nekrotiserende fasciitt og herpes zoster), øreinfeksjoner, orale infeksjoner (inkludert herpes simplex, oral herpes, tanninfeksjoner), infeksjoner i reproduksjonsorgan (inkludert vulvovaginal

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
		soppinfeksjon), urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt), soppinfeksjoner, leddinfeksjoner
	Mindre vanlige	Nevrologiske infeksjoner (inkludert viral meningitt), opportunistiske infeksjoner og tuberkulose (inkludert koksidioidomykose, histoplamose og mycobacterium avium kompleks-infeksjon), bakterieinfeksjoner, øyeinfeksjoner, divertikulitt ¹⁾
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)*	Vanlige	Hudkreft unntatt melanom (inkludert basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom), godartet svulst
	Mindre vanlige	Lymfom**, solid organneoplasme (inkludert brystkreft, svulst i lunge, svulst i skjoldbruskkjertel), melanom**
	Sjeldne	Leukemi ¹⁾
	Ikke kjent	Hepatosplenisk T-cellelymfom ¹⁾ , merkelcellekarsinom (nevroendokrin karsinom av huden ¹⁾), Kaposi sarkom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer*	Svært vanlige	Leukopeni (inkludert nøyтроpeni 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), migræne, kompresjon av nerverot
	Mindre vanlige	Cerebrovaskulær sykdom ¹⁾ , tremor, nevropati

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
	Sjeldne	Multippel sklerose, demyeliniseringsforstyrrelser (f.eks. optisk nevritt, Guillain-Barré syndrom) ¹⁾
Øyesykdommer	Vanlige	Synsforstyrrelser, konjunktivitt, blefaritt, hevelse i øye
	Mindre vanlige	Diplopi
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Svimmelhet
	Mindre vanlige	Døvhhet, øresus
Hjertesykdommer*	Vanlige	Takykardi
	Mindre vanlige	Hjerteinfarkt ¹⁾ , arytm, 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 (GERD), Sjøgrens syndrom
	Mindre vanlige	Pankreatitt, dysfagi, ansiktsødem
	Sjeldne	Intestinal perforasjon ¹⁾
Sykdommer i lever og galleveier*	Svært vanlige	Stigning i leverenzym
	Mindre vanlige	Kolecystitt og kolecistiasis, hepatisk steatose forøyet bilirubin
	Sjeldne	Hepatitt, reaktivering av Hepatitt B ¹⁾ , autoimmun hepatitt ¹⁾
	Ikke kjent	Leversvikt ¹⁾
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett (inkludert eksfoliativt utslett)

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
	Vanlige	Forverring eller nytt tilfelle av psoriasis (inkludert palmoplantar pustuløs psoriasis) ¹⁾ , urtikaria, blåmerker (inkludert purpura), dermatitt (inkludert eksem), onychoclasia, hyperhidrose, alopesi 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	Brystmerter, ødem, pyreksi ¹⁾
	Mindre vanlige	Inflammasjon
Undersøkelser*	Vanlige	Koagulasjons- og blødningsforstyrrelser (inkludert forlenget aktivert partiell tromboplastintid), positiv test på autoantistoff (inkludert dobbeltkjedet DNA antistoff), forhøyet laktatdehydrogenase i blod
	Ikke kjent	Økt vekt ²⁾
Skader, forgiftninger og prosedyrerelaterte komplikasjoner	Vanlige	Nedsatt tilheling

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

** inkludert utvidete åpne studier

¹⁾ inkluderer data fra spontanrapportering

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

Hidrosadenitt

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

Uveitt

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reaksjoner på injeksjonsstedet

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

Infeksjoner

I de pivotale kontrollerte studiene hos voksne og barn var infeksjonsfrekvensen 1,51 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 pasienter behandlet med adalimumab og 0,03 pr. pasientår blant pasienter på placebo eller aktiv kontroll.

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

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

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

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

Forekomsten (95 % konfidensintervall) for ikke-melanom hudkreft var 8,8 (6,0, 13,0) per 1000 pasientår blant pasienter som fikk adalimumab og 3,2 (1,3, 7,6) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen. Av disse hudkrefttypene forekom (95 % konfidensintervall) plateepitelkarsinom med frekvensen 2,7 (1,4, 5,4) per 1000 pasientår blant pasienter som fikk adalimumab og 0,6 (0,1, 4,5) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen. Forekomsten (95 % konfidensintervall) for lymfomer var 0,7 (0,2, 2,7) per 1000 pasientår blant pasienter som ble behandlet med adalimumab og 0,6 (0,1, 4,5) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen.

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

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

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

Autoantistoffer

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

Bivirkninger i lever og galleveier

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

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

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

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

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

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

I kontrollerte studier med adalimumab (startdoser på 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2, etterfulgt av 40 mg hver uke ved uke 4) hos pasienter med hidrosadenitt med en kontrollperiode mellom 12 til 16 uker, oppstod stigninger i ALAT $\geq 3 \times$ 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 uke 1) hos voksne pasienter med uveitt opptil 80 uker med median eksponering på 166,5 dager hos pasientene behandlet med adalimumab og 105,0 dager hos kontrollpasientene, oppstod stigninger i ALAT $\geq 3 \times$ ULN hos 2,4 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 2,4 % av pasientene i kontrollgruppen.

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

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

Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, tumornekrosefaktor alfa (TNF- α)-hemmere.
ATC-kode: L04A B04

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

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

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

En rask reduksjon i CRP-nivå ble også observert hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt og hidrosadenitt etter behandling med adalimumab. Hos pasienter med Crohns sykdom ble en reduksjon i antall celler som uttrykker inflammasjonsmarkører i tykktarmen, inkludert en signifikant reduksjon i TNF 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 i flere kliniske studier med totalt mer enn 3000 pasienter med revmatoid artritt. Effekt og sikkerhet av adalimumab ble utredet i fem randomiserte, dobbeltblindede og velkontrollerte studier. Enkelte pasienter fikk behandling som varte i inntil 120 måneder.

RA-studie I evaluerte 271 pasienter med moderat til 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 evaluerte 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 annenhver uke med placebo i de mellomliggende ukene, eller hver uke i 26 uker; placebo ble gitt hver uke av samme varighet. Andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler var ikke tillatt.

RA-studie III evaluerte 619 pasienter med moderat til 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 ukene ble 457 pasienter inkludert i en åpen oppfølgingsstudie hvor det ble gitt 40 mg adalimumab/metotreksat (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 behandling som allerede var innledet, forutsatt at behandlingen hadde vært stabil i minst 28 dager. Disse legemidlene inkluderer metotreksat, leflunomid, hydroksyklorokin, sulfasalazin og/eller gullsalter. Pasientene ble randomisert til behandling med enten 40 mg adalimumab eller placebo annenhver uke i 24 uker.

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

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

ACR-respons

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

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

Respons	RA-studie I ^{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 og 26 uker sammenlignet med placebo av alle individuelle komponenter for ACR-responskriteriene (antall ømme og hovne ledd, legens og pasientens vurdering av sykdomsaktivitet og smerte, uførhetsindeks (HAQ) og CRP-verdier (mg/dl)). I RA-studie III vedvarte disse forbedringene i 52 uker.

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

adalimumab annenhver uke i 10 år. Blant disse hadde 64 pasienter (79,0 %) ACR 20-respons, 56 pasienter (69,1 %) hadde ACR 50-respons og 43 pasienter (53,1 %) hadde ACR 70-respons.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ved uke 52 oppnådde 42,9 % av pasientene som fikk kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat klinisk remisjon (DAS28 (CRP) < 2,6) sammenlignet med 20,6 % av pasientene som fikk metotreksat monoterapi og 23,4 % av pasientene som fikk adalimumab monoterapi. Kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat var klinisk og statistisk bedre enn metotreksat ($p < 0,001$) og adalimumab monoterapi ($p < 0,001$), i 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 randomisert til adalimumab monoterapi eller adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling, som ble inkludert i den åpne forlengelsesfasen, fullførte 171 pasienter 10 år med adalimumab-behandling. Blant disse ble 109 pasienter (63,7 %) rapportert til å være i remisjon etter 10 år.

Radiografisk respons

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

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

Tabell 10: Radiologisk gjennomsnittlig endring over 12 måneder i RA-studie III

	Placebo/MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg annenhver uke	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (95 % konfidens- intervall ^b)	p-verdi
Total Sharp Score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erosjonsscore	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d -score	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a metotreksat

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

^c Basert på rankanalyse

^d Joint space narrowing

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

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

	MTX n = 257 (95 % KI)	Adalimumab n = 274 (95 % KI)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % KI)	p- verdi ^a	p- verdi ^b	p- verdi ^c
Total Sharp Score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosjonsscore	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 Total Sharp Score $\leq$ 0,5 siden oppstart) signifikant høyere med kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat (henholdsvis 63,8 % og 61,2 %) sammenlignet med metotreksat monoterapi (henholdsvis 37,4 % og 33,5 %, $p < 0,001$) og adalimumab monoterapi (henholdsvis 50,7 %, $p < 0,002$ og 44,5 %, $p < 0,001$).

I den åpne forlengelsesfasen av RA studie V, var gjennomsnittlig endring fra baseline ved år 10 i den modifiserte Total Sharp Score 10,8, 9,2 og 3,9 hos pasienter henholdsvis opprinnelig randomisert til metotreksat monoterapi, adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling. De tilsvarende andeler pasienter uten radiografisk progresjon var henholdsvis 31,3 %, 23,7 % og 36,7 %.

Livskvalitet og fysisk funksjon

Helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble vurdert ved hjelp av uførhetsindeksen i spørreskjemaet for helseutredning (Health Assessment Questionnaire HAQ) i de fire opprinnelige, veldefinerte og

kontrollerte studiene, som var et forhåndsspesifisert primærendepunkt ved uke 52 i RA-studie III. Alle doseringer/regimer for adalimumab i alle fire studier viste statistisk signifikant større forbedring i uførhetsindeksen til HAQ fra oppstart til 6. måned sammenlignet med placebo og i RA-studie III ble det samme observert ved uke 52. Resultater fra «Short Form Health Survey» (SF-36) 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 pasientene som oppnådde forbedring i fysisk funksjon og fortsatte behandlingen. Forbedring i livskvalitet ble målt opptil 156 uker (36 måneder) og forbedringen vedvarte gjennom denne perioden.

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

Aksial spondylartritt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

Adalimumab 40 mg annenhver uke ble vurdert i to randomiserte, 24 ukers, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med 393 pasienter som hadde aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) (gjennomsnittlig score for sykdomsaktivitet [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 6,3 i alle gruppene ved behandlingsstart), og som hadde respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi. 79 (20,1 %) av pasientene ble behandlet samtidig med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs), og 37 (9,4 %) av pasientene ble behandlet samtidig med glukokortikoider. Den blinde perioden ble etterfulgt av en åpen behandlingsperiode hvor pasientene fikk adalimumab 40 mg annenhver uke subkutant i inntil 28 uker. Pasienter ($n = 215$, 54, %) som ikke klarte å oppnå ASAS 20 i uke 12 eller 16 eller 20 fikk behandling med adalimumab 40 mg annenhver uke subkutant og ble deretter regnet som ikke-responderende i de dobbeltblinde statistiske analysene.

I en større AS-studie I med 315 pasienter viste resultatene en statistisk signifikant forbedring av sykdomstegn og symptomene på Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) hos de pasientene som fikk adalimumab sammenlignet med placebo. Signifikant respons ble observert først i uke 2 og vedvarte i 24 uker (tabell 12).

Tabell 12: Respons av effekt hos pasienter 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 Assessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Pasientene som ble behandlet med adalimumab hadde signifikant større forbedring i både SF-36 og Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) ved uke 12, og dette vedvarte i 24 uker.

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 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 NSAID, eller en kontraindikasjon for NSAID.

Trettitre (18 %) pasienter ble samtidig behandlet med sykdomsmodifiserende anti-revmatiske legemidler, og 146 (79 %) pasienter med NSAID ved baseline. Den dobbeltblinde perioden ble etterfulgt av en åpen behandlingsperiode hvor pasientene får adalimumab 40 mg annenhver uke subkutant i inntil ytterligere 144 uker. Resultatene ved uke 12 viste statistisk signifikant forbedring av sykdomstegn og symptomer på aktiv nr-axSpA hos pasienter behandlet med adalimumab sammenlignet med placebo (tabell 13).

Tabell 13: Effektrespons i placebokontrollert studie nr-axSpA I

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

^a Assessment of spondylo arthritis 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/liter)

^g n = 73 placebo og n = 70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n = 84 placebo og adalimumab

^j n = 82 placebo og n = 85 adalimumab

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

I den åpne forlengelsesstudien ble forbedringer i tegn og symptomer opprettholdt ved behandling med adalimumab fram til og med uke 156.

Hemming av inflammasjon

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

Livskvalitet og fysisk funksjon

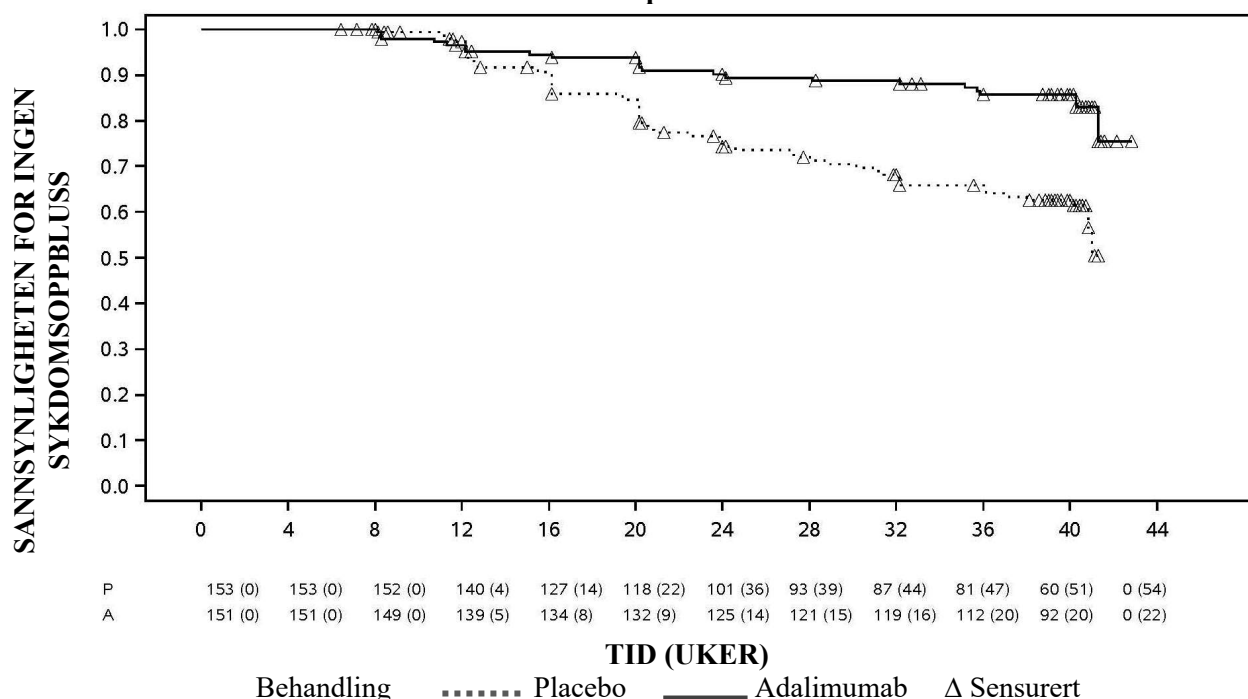
Helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble vurdert ved hjelp av spørreskjemaene HAQ-S og SF-36. Adalimumab viste statistisk signifikant større forbedring i HAQ-S total score og SF-36 «Physical Component Score» (PCS) fra baseline til uke 12 sammenlignet med placebo. Forbedring i helsereelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble opprettholdt under den åpne forlengelsen til og med uke 156.

Studie nr-axSpA II

673 pasienter med aktiv nr-axSpA (gjennomsnittlig baseline sykdomsaktivitet [BASDAI] var 7,0) som hadde en utilstrekkelig respons til ≥ 2 NSAID, eller en intoleranse for eller en kontraindikasjon for NSAID ble inkludert i den åpne studieperioden av nr-axSpA II hvor de fikk adalimumab 40 mg annenhver uke i 28 uker. Disse pasientene hadde også objektive bevis på inflammasjon i sakroilikallegdene eller ryggraden vist ved MR eller forhøyet hs-CRP. Pasientene som oppnådde vedvarende remisjon i minst 12 uker (N = 305) (ASDAS $< 1,3$ ved ukene 16, 20, 24 og 28) i løpet av den åpne studieperioden ble randomisert til å få enten fortsatt behandling med adalimumab 40 mg annenhver uke (N = 152) eller placebo (N = 153) i ytterligere 40 uker i en dobbeltblind, placebokontrollert periode (total studievarighet på 68 uker). Pasienter som fikk sykdomsoppbluss i løpet av den dobbeltblinde perioden fikk adalimumab 40 mg annenhver uke som «rescue»-behandling i minst 12 uker.

Primærendepunktet 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) etter å ha gjenopptatt 12 uker med 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 14).

Tabell 14: Effekterespons 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 spondylo arthritis international society

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

^c Ankylosing spondylitis disease activity score

^d Delvis oppbluss er definert som ASDAS $\geq 1,3$, men $< 2,1$ på 2 etterfølgende studiebesøk.

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

Psoriasisartritt

Adalimumab 40 mg annenhver uke er undersøkt hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv psoriasisartritt i to placebokontrollerte studier, PsA-studiene I og II. PsA-studie I med 24 ukers varighet, behandlet 313 voksne pasienter som ikke hadde tilstrekkelig respons på ikke-steroid anti-inflammatorisk behandling, hvorav omtrent 50 % brukte metotreksat. PsA-studie II med 12 ukers varighet, behandlet 100 pasienter som ikke hadde tilstrekkelig respons på DMARD-behandling. Etter avslutning av begge studiene gikk 383 pasienter videre i en åpen forlengelsesstudie hvor 40 mg adalimumab ble gitt annenhver uke.

Det er utilstrekkelig dokumentasjon av effekten av adalimumab hos pasienter med ankyloserende spondylittlignende psoriasisleddskade på grunn av lavt antall pasienter i studien.

Tabell 15: ACR-respons i placebokontrollerte studier av psoriasisartritt (prosentandel 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 forlengelsesstudien.

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

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

Hos pasienter som var behandlet med adalimumab og som ikke viste progresjon fra behandlingsstart til uke 48 ($n = 102$), fortsatte 84 % å vise ingen radiografisk progresjon gjennom 144 uker med behandling. Pasienter behandlet med adalimumab hadde statistisk signifikant forbedring i fysisk funksjon vurdert ved HAQ og Short Form Health Survey (SF-36), sammenlignet med placebo ved uke 24. Pasientene viste fortsatt forbedret fysisk funksjon i opptil uke 136 i den åpne forlengelsesstudien.

Psoriasis

Sikkerhet og effekt av adalimumab har vært undersøkt hos voksne pasienter med kronisk plakksoriasis (definert som ≥ 10 % kroppsoverflate («body surface area» (BSA)) og

«Psoriasis Area and Severity Index» (PASI) ≥ 12 eller ≥ 10), som var kandidater for systemisk behandling eller lysbehandling i randomiserte, dobbeltblindede studier. I psoriasisstudiene I og II var 73 % av pasientene tidligere behandlet med systemisk behandling eller lysbehandling. Sikkerhet og effekt av adalimumab ble også undersøkt hos voksne pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakksoriasis med samtidig hånd og/eller fot psoriasis, som var kandidater for systemisk behandling i en randomisert, dobbeltblindet studie (Psoriasisstudie III).

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

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

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

I psoriasisstudiene I og II var et primærendepunkt andel pasienter som oppnådde PASI 75-respons fra behandlingsstart til uke 16 (se tabellene 16 og 17).

Tabell 16: Psoriasisstudie I (REVEAL) – effektresultater ved 16 uker

	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 har oppnådd PASI 75-respons ble beregnet som senterjustert rate

^b $p < 0,001$, Adalimumab vs. placebo

Tabell 17: Psoriasisstudie II (CHAMPION) – Effektresultater ved 16 uker

	Placebo N = 53 n (%)	MTX 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 vs. placebo

^b p < 0,001 Adalimumab vs. metotreksat

^c p < 0,01 Adalimumab vs. placebo

^d p < 0,05 Adalimumab vs. metotreksat

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

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

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

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

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

Psoriasisstudie III (REACH) sammenlignet effekt og sikkerhet av adalimumab versus placebo hos 72 pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakksoriasis og hånd og/eller fot psoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (med oppstart én uke etter den første dosen) eller placebo i 16 uker. Ved uke 16 hadde en statistisk signifikant større andel av pasientene som fikk adalimumab oppnådd PGA-score 'klar' eller 'nesten klar' for hender og/eller

føtter, sammenlignet med pasientene som fikk placebo (henholdsvis 30,6 % versus 4,3 %, [p = 0,014]).

Psoriasisstudie IV sammenlignet effekt og sikkerhet av adalimumab versus placebo hos 217 voksne pasienter med moderat til alvorlig neglepsoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (med oppstart én uke etter den første dosen) eller placebo i 26 uker, etterfulgt av en åpen forlengelsesperiode med adalimumab-behandling i ytterligere 26 uker. Vurdering av neglepsoriasis inkluderte Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) og Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (se tabell 18). Behandling med adalimumab viste en behandlingsfordel hos pasienter med neglepsoriasis med ulik grad av hudpåvirkning (BSA $\geq$ 10 % (60 % av pasientene) og BSA < 10 % og $\geq$ 5 % (40 % av pasientene)).

Tabell 18: Psoriasisstudie IV – Effektrresultater ved 16, 26 og 52 uker

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

^a p < 0,001 Adalimumab vs. placebo

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

Hidrosadenitt

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i randomiserte, dobbeltblindede, placebo-kontrollerte studier og en åpen forlengelsesstudie hos voksne pasienter med moderat til alvorlig hidrosadenitt (HS) som var 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 uker behandling ble pasientene som fikk adalimumab i periode A re-randomisert i periode B til én av tre behandlingsgrupper (40 mg adalimumab hver uke, 40 mg adalimumab annenhver uke, eller placebo fra uke 12 til uke 35). Pasientene som fikk placebo i periode A ble gitt adalimumab 40 mg hver uke i periode B.

Studie HS-II (PIONEER II) undersøkte 326 pasienter innenfor to behandlingsperioder. I periode A fikk pasientene placebo eller adalimumab med en startdose på 160 mg ved uke 0, 80 mg ved uke 2 og 40 mg hver uke ved uke 4 til uke 11. I løpet av studien fortsatte 19,3 % av pasientene med samtidig oral antibiotikabehandling. Etter 12 ukers behandling ble pasientene som fikk adalimumab i periode A re-randomisert i periode B til én av tre behandlingsgrupper (40 mg adalimumab hver uke, 40 mg adalimumab annenhver uke, eller placebo fra uke 12 til uke 35). Pasientene som fikk placebo i periode A ble gitt placebo i periode B.

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

Klinisk respons

Reduksjon av inflammatoriske sår og hindring av forverrelse av abscesser og rennende fistler ble undersøkt ved å bruke «Hidradenitis Suppurativa Clinical Response» (HiSCR; minst en 50 % reduksjon i totalt 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 «Numeric Rating Scale» hos pasienter som gikk inn i studien med en startscore på 3 eller høyere på en 11-punkts skala.

Ved uke 12 oppnådde en signifikant høyere andel pasienter behandlet med adalimumab HiSCR versus de behandlet med placebo. Ved uke 12 opplevde en signifikant høyere andel pasienter i studien HS-II en klinisk relevant reduksjon av HS-relaterte hudsmarter (se tabell 19). Pasienter behandlet med adalimumab hadde signifikant redusert risiko for sykdomsoppbluss i løpet av de første 12 ukene med behandling.

Tabell 19: Effekresultater etter 12 uker , HS-studier I og II

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

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

^a Blant alle randomiserte pasienter.

^b Blant pasienter med HS-relaterte hudsmarter vurdert til ≥ 3 , basert på «numeric rating scale» 0-10; 0 = ingen hudsmarter, 10 = hudsmarter så sterke man kan forestille seg.

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

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

Hos pasienter som fikk 40 mg adalimumab ukentlig med minst en delvis respons ved uke 12, var HiSCR-raten ved uke 36 høyere hos pasienter som fortsatte behandling med adalimumab ukentlig, enn hos pasienter der doseringsfrekvensen ble redusert til annenhver uke eller der behandlingen ble stoppet (se tabell 20).

Tabell 20: Andel av pasienter^a som fikk HiSCR^b ved uke 24 og 36 etter behandlingsendring fra ukentlig adalimumab ved uke 12

	Placebo (behandlingsstans) N = 73	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 70	Adalimumab 40 mg hver uke 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-responsdere.

Blant pasienter med minst en delvis respons ved uke 12 og som fikk 40 mg adalimumab ukentlig 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 adalimumab 40 mg ukentlig, tilbake til nivåer tilsvarende de som ble observert før behandlingen ble stoppet (56,0 %).

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 and ≤ 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 16 mg adalimumab ved uke 0 og 80 mg ved uke 2 eller placebo ved ukene 0 og 2. Primære ikke-responsdere ble ekskludert fra studiene og disse pasientene ble derfor ikke evaluert videre.

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

CD-studie I og CD-studie II induksjon av remisjon og responsnivåer er vist i tabell 21.

Tabell 21: Induksjon av klinisk remisjon og respons (prosent av pasientene)

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

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

Ved uke 4 i CD-studie III oppnådde 58 % (499/854) av pasienter klinisk respons og ble vurdert i den primære analysen. Av de som oppnådde klinisk respons ved uke 4, var 48 % tidligere behandlet med andre TNF-antagonister. Vedlikehold av remisjon og responsnivåer er vist i tabell 22. Resultater for klinisk remisjon var relativt konstante, uavhengig av tidligere behandling med TNF-antagonist.

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

Tabell 22: Vedlikehold av klinisk remisjon og respons (prosent av pasientene)

	Placebo	40 mg adalimumab annenhver uke	40 mg adalimumab hver uke
Uke 26	N = 170	N = 172	N = 157
Klinisk remisjon	17 %	40 %*	47 %*
Klinisk respons (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pasienter i steroidfri remisjon for ≥ 90 dager ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Uke 56	N = 170	N = 172	N = 157
Klinisk remisjon	12 %	36 %*	41 %*
Klinisk respons (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pasienter i steroidfri remisjon for ≥ 90 dager ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

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

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

^a Av de som fikk kortikosteroider ved baseline

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

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

Livskvalitet

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

Ulcerøs kolitt

Sikkerhet og effekt av flere doser adalimumab ble vurdert hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo score 6 til 12 med endoskopi subscore på 2 til 3) i randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier.

I studien UC-I ble 390 TNF-antagonistnaive pasienter randomisert til enten placebo ved uke 0 og 2, 160 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 80 mg ved uke 2, eller 80 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 40 mg ved uke 2. Etter uke 2 fikk pasientene i begge adalimumab-armene 40 mg annenhver uke. Klinisk remisjon (definert som Mayo score ≤ 2 uten subscore > 1) ble vurdert ved uke 8.

I studien UC-II fikk 248 pasienter 160 mg adalimumab ved uke 0, 80 mg ved uke 2 og deretter 40 mg annenhver uke, og 246 pasienter fikk placebo. Kliniske resultater ble vurdert for induksjon av remisjon ved uke 8 og for vedlikehold av remisjon ved uke 52.

Pasienter indusert med 160/80 mg adalimumab oppnådde klinisk remisjon versus placebo ved uke 8 i statistisk signifikant større prosentandeler i studie UC-I (henholdsvis 18 % vs. 9 %, $p = 0,031$) og studie UC-II (henholdsvis 17 % vs. 9 %, $p = 0,019$). Blant pasienter som ble behandlet med adalimumab i studien UC-II og som var i remisjon ved uke 8, var 21/41 (51 %) også i remisjon ved uke 52.

Resultater for studiepopulasjonen fra UC-II er vist i tabell 23.

Tabell 23: Respons, remisjon og tilheling av slimhinner i studie UC-II (prosentandel av pasientene)

	Placebo	Adalimumab 40 mg annenhver uke
Uke 52	N = 246	N = 248
Klinisk respons	18 %	30 %*
Klinisk remisjon	9 %	17 %*
Tilheling av slimhinner	15 %	25 %*
Steroid-fri remisjon ≥ 90 dager ^a	6 % (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 med ingen subscore > 1 ;

Klinisk respons er reduksjon fra baseline i Mayo score ≥ 3 poeng og ≥ 30 % pluss en reduksjon i rektal blødning subscore [RMS] ≥ 1 eller en absolutt RBS på 0 eller 1;

* $p < 0,05$ for adalimumab vs. placebo, parvis sammenligning av proporsjoner

** $p < 0,001$ for adalimumab vs. placebo, parvis sammenligning av proporsjoner

^a Av de som mottar kortikosteroider ved baseline

Av de pasientene som hadde en respons i uke 8, oppnådde 47 % respons, 29 % var i remisjon, 41 % hadde tilheling av slimhinner, og 20 % var i steroidfri remisjon i ≥ 90 dager ved uke 52.

Omtrent 40 % av pasientene i studien UC-II hadde tidligere vært behandlet med TNF-antagonisten infliximab uten tilfredsstillende effekt. Effekten av adalimumab hos disse pasientene ble redusert sammenlignet med det hos anti-TNF-naive pasienter. Blant pasienter som hadde mislyktes 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 langsiktig forlengelsesstudie (UC-III). Etter 3 års behandling med adalimumab, fortsatte 75 % (301/402) å være i klinisk remisjon per partiell Mayo score.

Forekomst av sykehusinnleggelser

I løpet av 52 uker i studiene UC-I og UC-II, ble det observert lavere forekomst av sykehusinnleggelser uansett årsak og UC-relaterte sykehusinnleggelser for behandlingsgruppen som fikk adalimumab sammenlignet med placebogruppen. Antall sykehusinnleggelser uansett årsak i adalimumabgruppen var 0,18 per pasientår vs. 0,26 per pasientår i placebogruppen og tilsvarende utfall for UC-relaterte sykehusinnleggelser var 0,12 per pasientår vs. 0,22 per pasientår.

Livskvalitet

Behandling med adalimumab, i studien UC-II, førte til forbedring i IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) score.

Uveitt

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble undersøkt hos voksne pasienter med ikke-infeksiøs intermediær, bakre og panuveitt, eksklusive pasienter med isolert fremre uveitt, i to randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier (UV I og II). Pasientene fikk placebo eller adalimumab i

en startdose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg annenhver uke med start én uke etter den første dosen. Samtidige stabile doser med ett ikke-biologisk immunsuppressivum var tillatt.

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

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

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

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

Klinisk respons

Resultater fra begge studier viste statistisk signifikant reduksjon i risikoen for behandlingssvikt hos pasienter behandlet med adalimumab versus pasienter som fikk placebo (se tabell 24). Begge studier viste en tidlig og vedvarende effekt av adalimumab på raten av behandlingssvikt versus placebo (se figur 2).

Tabell 24: Tid til behandlingssvikt i UV I- og UV II-studiene

Analyse Behandling	N	Svikt N (%)	Median tid til svikt (måneder)	HR ^a	KI 95 % for HR ^a	P-verdi ^b
Tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 6 i UV I-studien						
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 UV II-studien						
Primæranalyse (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

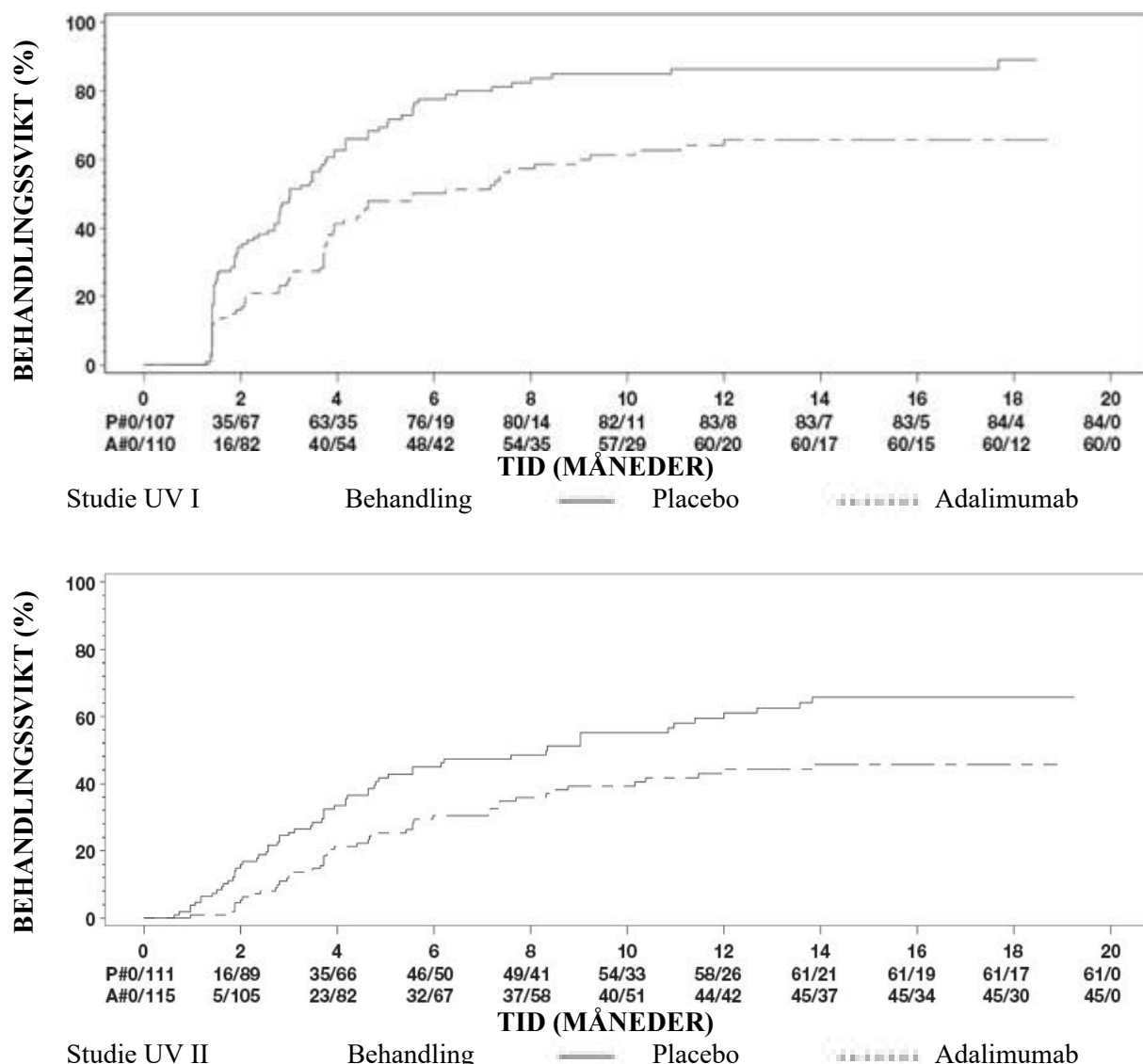
Merk: Behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (UV I-studien), eller ved eller etter uke 2 (UV II-studien), ble regnet som en hendelse. Avbrudd på grunn av andre årsaker enn behandlingssvikt, ble korrigert på tidspunktet for avbruddet.

^a HR for adalimumab vs. placebo fra proporsjonal hazard regresjon med behandling som faktor.

^b 2-sidet P-verdi ved log rank test.

^c NE = ikke estimerbar. Færre enn halvparten av risikopasientene hadde en hendelse.

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



Merk: P# = placebo (antall hendelser/antall i risiko); A# = adalimumab (antall hendelser/antall i risiko).

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

Av de 424 pasientene som ble inkludert i den ukontrollerte langtidsforlengelsesstudien av UV I og UV II, ble 60 pasienter vurdert som ikke-kvalifiserte (f.eks. på grunn av avvik eller på grunn av komplikasjoner sekundært til diabetisk retinopati, på grunn av katarakteroperasjon, eller vitrektomi) og ble ekskludert fra den primære effektanalysen. Av de 364 gjenstående pasientene fullførte 269 pasienter (74%) 78 uker med åpen adalimumab-behandling. Basert på observerte data («observed data approach») hadde 216 (80,3 %) inaktiv sykdom (ingen aktive inflammatoriske lesjoner, cellegradering i fremre kammer (AC) $\leq 0,5+$, uklarhet i glasslegemet («vitreous haze», VH) gradering $\leq 0,5+$) med en samtidig steroiddose $\leq 7,5$ mg per dag, og 178 (66,2 %) oppnådde steroidfri inaktiv sykdom. Beste korrigerte synsskarphet (BCVA) ble enten forbedret eller opprettholdt (< 5 bokstaver svekkelse) i 88,6 % av øynene ved uke 78. Etter uke 78 var data generelt konsistent 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 adalimumab-behandling.

Livskvalitet

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

Immunogenisitet

Anti-adalimumab antistoffer kan dannes ved 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.

Pediatrisk populasjon

Juvenil idiopatisk artritt (JIA)

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)

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

pJIA I

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppestudie hos 171 barn (4-17 år) med polyartikulær JIA. I den åpne, innledende fasen (open-label lead in phase, OL LI) ble pasientene stratifisert i to grupper; behandling med og uten metotreksat. Pasienter som var i den gruppen som ikke ble behandlet med metotreksat hadde enten ikke brukt metotreksat tidligere eller de hadde sluttet med metotreksat minst to uker før start av studien. Pasientene sto på stabile doser av NSAIDs og/eller prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eller 10 mg/dag maksimum). I OL LI fikk alle pasienter 24 mg/m² opptil maksimum 40 mg adalimumab annenhver uke i 16 uker. Spredning av pasientene med hensyn til alder, minimum-, median- og maksimumdose under OL LI-fasen er vist i tabell 25.

Tabell 25: Pasienters aldersspredning og adalimumabdose under OL LI-fasen

Aldersgruppe	Antall pasienter ved behandlingsstart n (%)	Minimum, median og maksimumdose
4 til 7 år	31 (18,1)	10, 20 og 25 mg
8 til 12 år	71 (41,5)	20, 25 og 40 mg
13 til 17 år	69 (40,4)	25, 40 og 40 mg

Pasienter som viste en pediatrisk ACR 30-respons ved uke 16 kunne randomiseres til den dobbeltblinde fasen og fikk enten adalimumab 24 mg/m² opptil maksimum 40 mg eller placebo annenhver uke i ytterligere 32 uker eller inntil sykdommen blusset opp. Kriterier for sykdomsoppbluss var definert som en forverring av ≥ 30 % siden behandlingsstart i ≥ 3 av 6 pediatrisk ACR kjernekriterier, ≥ 2 aktive ledd og forbedring av > 30 % i ikke flere enn 1 av 6 kriterier. Etter 32 uker eller ved sykdomsoppbluss kunne pasientene inkluderes i den åpne forlengelsesfasen (open-label extension phase, OLE).

Tabell 26: Pediatrisk ACR 30-repons i JIA-studien

Gruppe	Metotreksat		Uten metotreksat	
Fase				
OL-LI 16 uker				
Pediatrisk ACR 30-respons (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Effektresultater				
Dobbeltblind 32 uker	Adalimumab/MTX (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 Pediatrisk ACR 30/50/70-responser uke 48 var signifikant større enn til de pasientene som var behandlet med placebo

^b p = 0,015

^c p = 0,031

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

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

pJIA II

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

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

Entesittrelatert artritt

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet studie hos 46 pediatriske pasienter (6 til 17 år) med moderat entesittrelatert artritt. Pasientene ble randomisert til behandling med enten 24 mg/m² kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg adalimumab, eller placebo annenhver uke i 12 uker. Den dobbeltblinde perioden ble etterfulgt av en åpen periode, hvor pasientene fikk 24 mg/m² kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg adalimumab subkutan annenhver uke i opptil ytterligere 192 uker. Det primære endepunktet var den prosentvise endring, fra baseline til uke 12, i antall aktive ledd med artritt (hevelse, som ikke skyldes av misdannelse, eller ledd med tap

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

Pediatrik plakkpsoriasis

Effekten av adalimumab ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 114 pediatriske pasienter fra alderen 4 år med alvorlig kronisk plakkpsoriasis (definert ved PGA $\geq$ 4 eller $>$ 20 % BSA eller $>$ 10 % BSA inkludert veldig tykke lesjoner eller PASI $\geq$ 20 eller PASI $\geq$ 10 inkludert klinisk relevant påvirkning av ansikt, genitalier eller hånd/fot), som var utilstrekkelig behandlet med topikal behandling og helioterapi eller lysbehandling.

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

Tabell 27: Pediatrik 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 *versus* MTX

c p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX

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

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

Hidrosadenitt hos ungdom

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

Pediatrik Crohns sykdom

Adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet klinisk studie designet for å evaluere effekt og sikkerhet av induksjons- og vedlikeholdsbehandling med doser avhengig av

kroppsvekt (< 40 kg eller ≥ 40 kg) hos 192 pediatriske pasienter i alderen mellom 6 og 17 år (inkludert) med moderat til alvorlig Crohns sykdom (CD), definert som «Pediatric Crohns Disease Activity Index» (PCDAI) score > 30. Pasientene måtte ha mislyktes på konvensjonell terapi (inkludert et kortikosteroid og/eller et immunmodulerende middel) for CD. Pasientene kan også tidligere ha mistet respons eller vært intolerante overfor infliksimab.

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

Ved uke 4 ble pasientene randomisert til vedlikeholdsbehandling 1:1 basert på deres kroppsvekt til enten lav dose eller standard dose som vist i tabell 28.

Tabell 28: Vedlikeholdsbehandling

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

Effektresultater

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

Klinisk remisjon og klinisk respons (definert som reduksjon i PCDAI-score på minst 15 poeng fra baseline) er presentert i tabell 29. Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler er presentert i tabell 30.

Tabell 29: Pediatrisk CD-studie PCDAI klinisk remisjon og respons

	Standard dose 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 standard dose *versus* lav dose sammenligning.

Tabell 30: Pediatrisk CD-studie Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler og fistelremisjon

	Standard dose 40/20 mg annenhver uke	Lav dose 20/10 mg annenhver uke	p-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 standard dose *versus* lav dose sammenligning.

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

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

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

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

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

Pediatrisk ulcerøs kolitt

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

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

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

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

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

Effektresultater

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

Kliniske remisjonsrater iht. PMS ved uke 8 for pasienter i hver av de dobbeltblindede adalimumab-induksjonsgruppene er vist i tabell 31.

Tabell 31: Klinisk remisjon iht. PMS ved uke 8

	Adalimumab^a Maksimalt 160 mg ved uke 0/placebo ved uke 1 N = 30	Adalimumab^{b, c} Maksimalt 160 mg ved uke 0 og uke 1 N = 47
Klinisk remisjon	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

^aAdalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0, placebo i uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2

^bAdalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2

^cInkluderer ikke åpen induksjonsdose med adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2

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

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

Hos pasienter som fikk adalimumab dobbeltblindede maksimale vedlikeholdsdoser på 40 mg annenhver uke (0,6 mg/kg) og 40 mg hver uke (0,6 mg/kg) ble klinisk remisjon iht. FMS hos pasienter med respons ved uke 8, klinisk respons iht. FMS (definert som en reduksjon i Mayo score ≥ 3 poeng og ≥ 30 % fra baseline) hos pasienter med respons ved uke 8, slimhinnetilheling iht. FMS (definert som en Mayo-endoskopiscore ≤ 1) hos pasienter med respons ved uke 8, klinisk remisjon iht. FMS hos pasienter i remisjon ved uke 8, og andelen pasienter i kortikosteroidfri remisjon iht. FMS hos pasienter med respons ved uke 8 vurdert ved uke 52 (tabell 32).

Tabell 32: Effektresultater ved uke 52

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

^aAdalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke

^bAdalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke

^cHos pasienter som samtidig fikk kortikosteroider ved baseline

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

Andre effektendepunkter inkluderte klinisk respons iht. Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) (definert som en reduksjon i PUCAI ≥ 20 poeng fra baseline) og klinisk remisjon iht. PUCAI (definert som PUCAI < 10) ved uke 8 og uke 52 (tabell 33).

Tabell 33: Endepunktresultater iht. PUCAI

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

^aAdalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0, placebo i uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2

^badalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2

^cInkluderer ikke åpen induksjonsdose med adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2

^dAdalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke

^eAdalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke

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

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

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

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

Livskvalitet

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

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

Pediatrisk uveitt

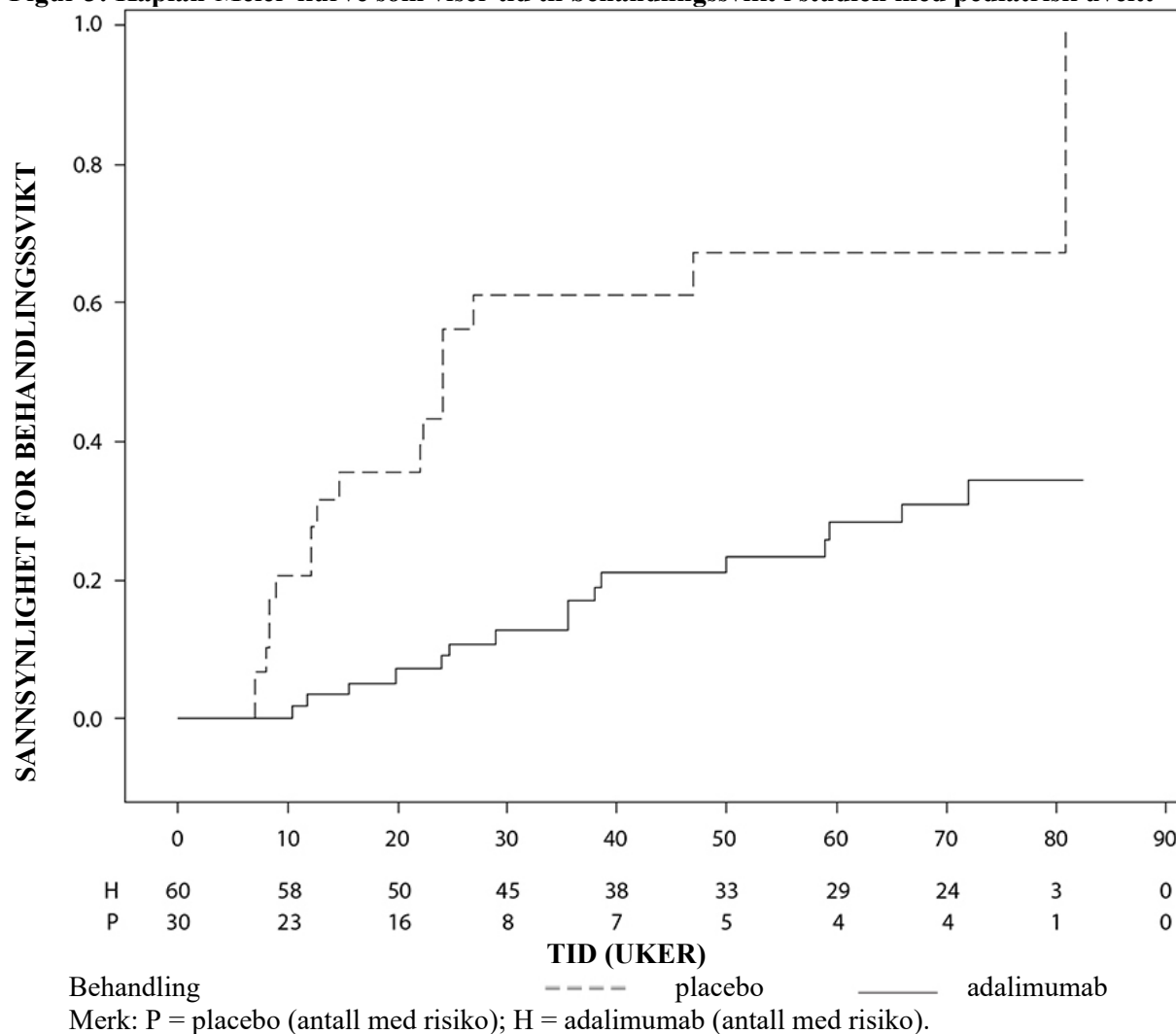
Sikkerhet og effekt av adalimumab ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 90 pediatriske pasienter mellom 2 og < 18 år med aktiv JIA-assosiert ikke-infeksiøs fremre uveitt, som ikke responderte på behandling etter minst 12 ukers behandling med metotreksat. Pasientene fikk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

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

Klinisk respons

Adalimumab forlenget tiden til behandlingssvikt signifikant, sammenlignet med placebo (se figur 3, $p < 0,0001$ ved log rank test). Median tid til behandlingssvikt var 24,1 uker for pasienter behandlet med placebo. Det var ikke mulig å vurdere median tid til behandlingssvikt for pasienter behandlet med adalimumab, fordi mindre enn halvparten av pasientene opplevde behandlingssvikt. Adalimumab reduserte risikoen for behandlingssvikt signifikant med 75 % i forhold til placebo, som vist ved hazard ratio (HR = 0,25 [95 % KI: 0,12, 0,49]).

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve som viser tid til behandlingssvikt i studien med pediatrisk uveitt



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 terminalfase halveringstiden var ca. to uker. Adalimumab-konsentrasjonene i synovialvæsken hos flere pasienter med revmatoid artritt varierte fra 31 til 96 % av konsentrasjonene i serum.

Etter subkutan administrasjon av 40 mg adalimumab annenhver uke hos voksne pasienter med revmatoid artritt (RA), var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon (trough)-konsentrasjon ved steady-state på henholdsvis omkring 5 mikrogram/ml (uten samtidig metotreksat) og 8 til 9 mikrogram/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 (maksimum 40 mg) subkutan annenhver uke hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) i alderen 4 til 17 år, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state (verdier målt fra uke 20 til 48) på $5,6 \pm 5,6$ mikrogram/ml (102 % CV) uten samtidig bruk av metotreksat og $10,9 \pm 5,2$ mikrogram/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 på $6,0 \pm 6,1$ mikrogram/ml (101 % CV) uten samtidig bruk av metotreksat og $7,9 \pm 5,6$ mikrogram/ml (71,2 % CV) ved samtidig bruk av metotreksat.

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

Etter subkutan administrasjon av 40 mg adalimumab annenhver uke hos voksne pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt, var den gjennomsnittlige ($\pm$ SD) bunnkonsentrasjonen ved steady-state $8,0 \pm 4,6$ mikrogram/ml ved uke 68.

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

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

Hos voksne pasienter med hidrosadenitt gir en dose på 160 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 80 mg ved uke 2 en bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 7 til 8 mikrogram/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 mikrogram/ml under behandling med 40 mg adalimumab hver uke.

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

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

Hos pediatriske pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom var den åpne adalimumab induksjonsdosen 160/80 mg eller 80/40 mg ved henholdsvis uke 0 og 2 avhengig av en kroppsvekt avskåret ved 40 kg. Ved uke 4 ble pasienter randomisert til vedlikeholdsbehandlingsgrupper 1:1 til enten standard dose (40/20 mg annenhver uke) eller lav dose (20/10 mg annenhver uke) basert på deres kroppsvekt. Gjennomsnittlige ($\pm$ SD) bunnkonsentrasjoner av adalimumab i serum oppnådd ved uke 4 var $15 \pm 6,6$ mikrogram/ml for pasienter ≥ 40 kg (160/80 mg) og $10,6 \pm 6,1$ mikrogram/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 $9,5 \pm 5,6$ mikrogram/ml for gruppen som fikk standard dose og $3,5 \pm 2,2$ mikrogram/ml for gruppen som fikk lav dose. Gjennomsnittlige bunnkonsentrasjoner ble vedlikeholdt hos pasienter som fortsatte på adalimumab behandling annenhver uke i 52 uker. For pasienter som økte dosen fra annenhver uke til ukentlig regime var gjennomsnittlige ($\pm$ SD) serum konsentrasjoner av adalimumab ved uke 52 $15,3 \pm 11,4$ mikrogram/ml (40/20 mg, ukentlig) og $6,7 \pm 3,5$ mikrogram/ml (20/10 mg, ukentlig).

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

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

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

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

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

Eksponering-responsforhold i pediatrisk populasjon

På bakgrunn av data fra kliniske studier hos pasienter med JIA (pJIA and ERA), ble et forhold mellom eksponering og respons etablert mellom plasmakonsentrasjoner og PedACR 50-respons. Den

plasmakonsentrasjonen av adalimumab som tilsynelatende gir halvparten av maksimal PedACR 50-respons (EC50) var 3 mikrogram/ml (95 % KI: 1-6 mikrogram/ml).

Eksposering-responsforhold mellom adalimumabkonsentrasjon og effekt hos pediatriske pasienter med alvorlig kronisk plakkpsoriasis, ble etablert for henholdsvis PASI 75 og PGA klar eller minimal. PASI 75 og PGA klar eller minimal økte med stigende adalimumabkonsentrasjoner, begge med lignende tilsynelatende EC50 på omtrent 4,5 mikrogram/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, synes kjønn og alder å ha minimal effekt på clearance av adalimumab. Serumnivåene av fritt adalimumab (ikke bundet til antistoffer mot adalimumab, AAA) ble observert å være lavere hos pasienter med målbart AAA.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mononatriumglutamat
Sorbitol (E 420)
Metionin
Polysorbat 80
Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

En enkelt Hulio ferdigfylt sprøyte eller ferdigfylt penn kan oppbevares ved temperaturer opptil maksimalt 25 °C for en periode på opptil 8 uker. Den ferdigfylte sprøyten eller ferdigfylte pennen må beskyttes mot lys, og kastes hvis den ikke brukes innen 8 uker.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hulio 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hulio 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning, endose i ferdigfylt sprøyte med automatisk nålebeskyttelse. Sprøyten består av sykloolefinpolymerplast med en propp (klorbutylgummi) og en nål (rustfritt stål) med beskyttelseshette (butyl/dien-polymer og polypropylen).

Pakningsstørrelser:

- 1 ferdigfylt sprøyte (med 2 injeksjonstørk)
- 2 ferdigfylte sprøyter (med 2 injeksjonstørk)
- 4 ferdigfylte sprøyter (med 4 injeksjonstørk)
- 6 ferdigfylte sprøyter (med 6 injeksjonstørk)
- 1 ferdigfylt sprøyte
- 2 ferdigfylte sprøyter
- 4 ferdigfylte sprøyter
- 6 ferdigfylte sprøyter

Hulio 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Hulio 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning, endose i ferdigfylt penn inneholder en ferdigfylt sprøyte. Sprøyten inni pennen består av sykloolefinpolymerplast med en propp (klorbutylgummi) og en nål (rustfritt stål) med beskyttelseshette (butyl/dien-polymer og polypropylen).

Pakningsstørrelser:

- 1 ferdigfylt penn (med 2 injeksjonstørk)
- 2 ferdigfylte penner (med 2 injeksjonstørk)
- 4 ferdigfylte penner (med 4 injeksjonstørk)
- 6 ferdigfylte penner (med 6 injeksjonstørk)
- 1 ferdigfylt penn
- 2 ferdigfylte penner
- 4 ferdigfylte penner
- 6 ferdigfylte penner

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Irland D13 R20R

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Hulio 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

EU/1/18/1319/001 (med injeksjonstørk)

EU/1/18/1319/002 (med injeksjonstørk)

EU/1/18/1319/003 (med injeksjonstørk)

EU/1/18/1319/011

EU/1/18/1319/012

EU/1/18/1319/013

EU/1/18/1319/014 (med injeksjonstørk)

EU/1/18/1319/015

Hulio 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

EU/1/18/1319/004 (med injeksjonstørk)

EU/1/18/1319/005 (med injeksjonstørk)

EU/1/18/1319/006 (med injeksjonstørk)

EU/1/18/1319/016

EU/1/18/1319/017

EU/1/18/1319/018

EU/1/18/1319/019 (med injeksjonstørk)

EU/1/18/1319/020

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17 September 2018

Dato for siste fornyelse: 3. august 2023

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK VIRKESTOFF(ER) OG
TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

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

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

Kyowa Kirin Co., Ltd.
Takasaki Plant
100-1 Hagiwara-machi
Takasaki
Gunma
370-0013
Japan

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

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

Pasientkortet (voksne og barn) inneholder følgende hovedelementer:

- Alvorlige infeksjoner
- Tuberkulose
- Kreft
- Problemer med nervesystemet
- Vaksinasjoner

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG – FERDIGFYLT SPRØYTE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Hulio 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

Inneholder også: mononatriumglutamat, sorbitol (E 420), metionin, polysorbat 80, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker. For ytterligere informasjon, se pakningsvedlegget.

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.
Til bruk hos barn.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Sprøyten 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**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Irland D13 R20R

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1319/009 1-pakning
EU/1/18/1319/010 2-pakning

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Hulio 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 SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Hulio 20 mg injeksjonsvæske
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,4 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG - HETTEGLASS I ENKELTPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Hulio 40 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning
adalimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med 0,8 ml oppløsning inneholder 40 mg adalimumab

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: mononatriumglutamat, sorbitol (E 420), metionin, polysorbat 80, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker. For ytterligere informasjon, se pakningsvedlegget.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass
1 steril injeksjonssprøyte
1 steril nål
1 steril hetteglassadapter
2 injeksjonstørk

[Tekst som vises på brettet inne i esken]

Hulio
Hetteglass
Injeksjonssprøyte
Nål
Hetteglassadapter
Pakningsvedlegg
Injeksjonstørk

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Subkutan bruk

Kun til engangsbruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Hetteglasset 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**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Irland D13 R20R
D13 R20R

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1319/008

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG - HETTEGLASS I FLERPAKNING (MED BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Hulio 40 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning
adalimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med 0,8 ml oppløsning inneholder 40 mg adalimumab

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: mononatriumglutamat, sorbitol (E 420), metionin, polysorbat 80, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker. For ytterligere informasjon, se pakningsvedlegget.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
Flerpakning: 2 pakninger med 1 hetteglass i hver pakning.
Hver pakning inneholder:
1 hetteglass
1 steril injeksjonssprøyte
1 steril nål
1 steril hetteglassadapter
2 injeksjonstørk

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Subkutan bruk

Hver eske er kun til én injeksjon

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Hetteglasset 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**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Irland D13 R20R

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1319/007 2 hetteglass (2 pakninger à 1)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**INDRE KARTONG – HETTEGLASS I FLERPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Hulio 40 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning
adalimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

0,8 ml oppløsning i hetteglass inneholder 40 mg adalimumab

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: mononatriumglutamat, sorbitol (E 420), metionin, polysorbat 80, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker. For ytterligere informasjon, se pakningsvedlegget.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass
1 steril injeksjonssprøyte
1 steril nål
1 steril hetteglassadapter
2 injeksjonstørk
Del av en flerpakning, kan ikke selges separat.

[Tekst som vises på brettet inne i esken]

Hulio
Hetteglass
Injeksjonssprøyte
Nål
Hetteglassadapter
Pakningsvedlegg
Injeksjonstørk

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk

Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Hetteglasset 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**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Irland D13 R20R

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1319/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Hulio 40 mg/0,8 ml

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

PC
SN

NN

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

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Hulio 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

40 mg/0,8 ml

6. ANNET

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG – FERDIGFYLT SPRØYTE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Hulio 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

Inneholder også: mononatriumglutamat, sorbitol (E 420), metionin, polysorbat 80, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker. For ytterligere informasjon, se pakningsvedlegget.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt sprøyte, 2 injeksjonstørk
2 ferdigfylte sprøyter, 2 injeksjonstørk
4 ferdigfylte sprøyter, 4 injeksjonstørk
6 ferdigfylte sprøyter, 6 injeksjonstørk
1 ferdigfylt sprøyte
2 ferdigfylte sprøyter
4 ferdigfylte sprøyter
6 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk

Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Sprøyten 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**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Irland D13 R20R

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1319/001 pakning med 1 (med injeksjonstørk)
EU/1/18/1319/002 pakning med 2 (med injeksjonstørk)
EU/1/18/1319/003 pakning med 6 (med injeksjonstørk)
EU/1/18/1319/011 pakning med 1
EU/1/18/1319/012 pakning med 2
EU/1/18/1319/013 pakning med 4
EU/1/18/1319/014 pakning med 4 (med injeksjonstørk)
EU/1/18/1319/015 pakning med 6

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Hulio 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

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

ETIKETT PÅ FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Hulio 40 mg injeksjon
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,8 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG – FERDIGFYLT PENN****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Hulio 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

Inneholder også: mononatriumglutamat, sorbitol (E 420), metionin, polysorbat 80, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker. For ytterligere informasjon, se pakningsvedlegget.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt penn, 2 injeksjonstørk
2 ferdigfylte penner, 2 injeksjonstørk
4 ferdigfylte penner, 4 injeksjonstørk
6 ferdigfylte penner, 6 injeksjonstørk
1 ferdigfylt penn
2 ferdigfylte penner
4 ferdigfylte penner
6 ferdigfylte penner

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Subkutan bruk
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
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**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Irland D13 R20R

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1319/004 pakning med 1 (med injeksjonstørk)
EU/1/18/1319/005 pakning med 2 (med injeksjonstørk)
EU/1/18/1319/006 pakning med 6 (med injeksjonstørk)
EU/1/18/1319/016 pakning med 1
EU/1/18/1319/017 pakning med 2
EU/1/18/1319/018 pakning med 4
EU/1/18/1319/019 pakning med 4 (med injeksjonstørk)
EU/1/18/1319/020 pakning med 6

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Hulio 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

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

ETIKETT PÅ FERDIGFYLT PENN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Hulio 40 mg injeksjon
adalimumab
Subkutan bruk
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,8 ml

6. ANNET

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Hulio 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte adalimumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen din vil også gi deg et pasientkort som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før barnet ditt begynner å bruke Hulio og under behandling med Hulio. Ha dette **pasientkortet** på deg eller barnet ditt til enhver tid under behandlingen og i 4 måneder etter barnet ditt siste injeksjon.
- 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 legen din 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 Hulio er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Hulio
3. Hvordan du bruker Hulio
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Hulio
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Hvordan du injiserer Hulio

1. Hva Hulio er og hva det brukes mot

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

Hulio brukes til å behandle betennelsessykdommene beskrevet under:

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

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

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

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

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

Hulio brukes til å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos pasienter over 2 år. Det kan hende barnet ditt først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil barnet ditt få Hulio for å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt.

Legen din vil bestemme om Hulio skal brukes sammen med metotreksat eller alene.

Entesittrelatert artritt

Entesittrelatert artritt er en betennelsessykdom i leddene og stedene der sener møter ben.

Hulio brukes til å behandle entesittrelatert artritt hos pasienter over 6 år. Det kan hende barnet ditt først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil barnet ditt få Hulio for å behandle entesittrelatert artritt.

Pediatrisk plakkpsoriasis

Plakkpsoriasis er en hudsykdom som forårsaker røde, flassende, tørre flekker på huden dekket med sølvfarget, skjellaktig hud. Plakkpsoriasis kan også påvirke neglene, føre til smuldring, fortykkelse og løsning fra neglesengen som kan være smertefullt. Psoriasis antas å skyldes et problem med kroppens immunforsvar som fører til en økt produksjon av hudceller.

Hulio brukes til å behandle alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 4 til 17 år, hvor topikal (lokal) behandling og lysbehandling ikke har virket godt nok eller ikke er egnet.

Pediatrisk Crohns sykdom

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i fordøyelseskanalen.

Hulio 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 Hulio for å redusere tegn og symptomer på sykdommen.

Pediatrisk uveitt

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet.

Hulio brukes til å behandle barn over 2 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker fremre del av øyet (regnbuehinnebetennelse)

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

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

Hulio brukes til å behandle:

- barn og ungdom fra 2-17 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker fremre del av øyet.

2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Hulio

Bruk ikke Hulio:

- 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 aktiv tuberkulose eller andre alvorlige infeksjoner (se «Advarsler og forsiktighetsregler»). Det er viktig at du informerer legen din om barnet ditt har symptomer på infeksjon, som f.eks. feber, sår, tretthet, problemer med tennene.
- 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 Hulio 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 Hulio, men kontakte barnets lege umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.

Infeksjoner

- Dersom barnet ditt har en infeksjon, inkludert langtidsinfeksjon eller en infeksjon i én del av kroppen (f.eks. leggsår) må du snakke med legen din før barnet ditt begynner å bruke Hulio. Kontakt barnets lege hvis du er usikker.
- Barnet ditt kan lettere få infeksjoner mens han/hun behandles med Hulio. 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 infeksjøsøe organismer og sepsis (blodforgiftning).
- I sjeldne tilfeller kan disse infeksjonene være livstruende. Det er viktig å fortelle barnets lege dersom barnet ditt får symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Hulio en stund.
- Gi beskjed til legen din om barnet ditt bor eller reiser i områder hvor soppinfeksjoner (f.eks. histoplasmose, koksidiodomykose 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.
- Barnet ditt og hans/hennes lege bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens barnet ditt blir behandlet med Hulio. Det er viktig at du forteller legen din dersom barnet ditt får symptomer på infeksjoner, f.eks. feber, sår, tretthet eller tannproblemer.

Tuberkulose

- 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 Hulio-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk evaluering som vil inkludere barnets sykdomshistorie og passende screeningtester (f.eks. røntgenbilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene bør registreres i pasientkortet til barnet ditt.
- Det er 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. Bruk ikke Hulio hvis barnet ditt har 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.

Hepatitt B

- 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. Barnets lege 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 barnets lege at barnet ditt bruker Hulio. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen med Hulio midlertidig.

Demyeliniserende sykdom

- Dersom barnet ditt har eller utvikler en demyeliniserende sykdom (en sykdom som påvirker det isolerende laget rundt nervene, som multipel sklerose), vil barnets lege avgjøre om han/hun kan bruke Hulio. 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 kan forårsake infeksjoner og bør ikke tas under behandling med Hulio.
- Spør barnets lege før barnet ditt får vaksiner.
- Det anbefales at barn, hvis mulig, vaksineres som planlagt i henhold til alderen før behandling med Hulio startes.
- Dersom barnet ditt ble behandlet med Hulio under graviditet, kan hennes spedbarn ha større risiko for å få en slik infeksjon inntil omtrent fem måneder etter siste dose Hulio som hun mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller spedbarnets leger og annet helsepersonell at barnet ditt brukte Hulio under graviditeten, slik at de kan vurdere når hennes barn burde vaksineres.

Hjertesvikt

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

Feber, blåmerker, blødning eller blekhet

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

Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og voksne som får adalimumab eller andre TNF 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 (kreft som angriper blod og benmarg). Dersom barnet ditt tar Hulio, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man sett en sjelden og alvorlig type lymfom hos pasienter som bruker Hulio. Noen av disse pasientene ble også behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin. Si fra til barnets lege dersom barnet ditt tar azatioprin eller 6-merkaptopurin sammen med Hulio.
- Tilfeller av ikke-melanom hudkreft har blitt sett hos pasienter som får Hulio. Fortell barnets lege 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 storrrøyker, 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 adalimumab føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

Andre legemidler og Hulio

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

Barnet ditt må ikke ta Hulio sammen med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept. Kombinasjonen av Hulio og anakinra eller abatacept er ikke anbefalt, basert på en mulig økt risiko for infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner eller andre potensielle legemiddelinteraksjoner. Hvis du har spørsmål, kontakt barnets lege.

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

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 Hulio.
- 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.
- Hulio 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.
- Hulio kan brukes under amming.
- Dersom barnet ditt bruker Hulio under graviditet, kan spedbarnet hennes ha en høyere risiko for å få en infeksjon.
- Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet og annet helsepersonell om ditt barns bruk av Hulio under graviditeten før spedbarnet vaksineres. For mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler».

Kjøring og bruk av maskiner

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

Hulio inneholder natrium, sorbitol og polysorbat 80

Dette legemiddelet inneholder 19,1 mg sorbitol i hver ferdigfylte sprøyte. Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis barnets lege har fortalt deg at barnet ditt har en intoleranse overfor noen sukkertyper, eller barnet ditt har fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, som gjør at barnet ditt ikke kan bryte ned fruktose, må du snakke med barnets lege før barnet ditt tar eller mottar dette legemidlet.

Dette legemidlet mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ferdigfylte sprøyte, og er så godt som "natriumfritt".

Dette legemidlet inneholder 0,4 mg polysorbat 80 i hver 20 mg ferdigfylte sprøyte, som tilsvarer 1,0 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Hulio

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apotek har fortalt deg. Kontakt barnets lege eller apotek hvis du er usikker. Legen kan forskrive en annen styrke av Hulio dersom barnet ditt trenger en annen dose.

Barn og ungdom med \juvenil idiopatisk artritt

Barn og ungdom fra 2 til 17 år som veier 10 kg til under 30 kg:
Anbefalt dose med Hulio er 20 mg annenhver uke.

Barn og ungdom fra 2 til 17 år som veier 30 kg eller mer:
Anbefalt dose med Hulio er 40 mg annenhver uke.

Barn og ungdom med entesittrelatert artritt

Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg:
Anbefalt dose med Hulio er 20 mg annenhver uke.

Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier 30 kg eller mer:
Anbefalt dose med Hulio er 40 mg annenhver uke.

Pediatrisk plakkpsoriasis

Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg:
Den anbefalte dosen av Hulio er en dose på 20 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg én uke senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.

Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer:
Den anbefalte dosen av Hulio er en dose på 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 40 mg én uke senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.

Pediatrisk Crohns sykdom

Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg
Den vanlige doseringen er 40 mg ved oppstart (gitt som to injeksjoner på 20 mg samme dag), etterfulgt av 20 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan barnets lege forskrive en oppstartsdose på 80 mg (som fire 20 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.

Deretter er vanlig dosering 20 mg annenhver uke. Legen kan øke doseringshyppigheten til 20 mg hver uke hvis denne dosen ikke fungerer godt nok.

Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier 40 kg eller mer
Den vanlige doseringen er 80 mg ved oppstart (som fire 20 mg injeksjoner gitt på en dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan barnets lege forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som åtte 20 mg injeksjoner gitt på en dag eller fire 20 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som fire 20 mg injeksjoner gitt på en dag) to uker senere.

Deretter er vanlig dosering 40 mg annenhver uke. Barnets lege kan øke doseringshyppigheten til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke hvis denne dosen ikke fungerer godt nok.

Barn og ungdom med pediatrisk uveitt

Barn og ungdom fra 2 til 17 år som veier under 30 kg:
Den vanlige doseringen av Hulio er 20 mg annenhver uke sammen med metotreksat. Legen til barnet ditt kan også forskrive en startdose på 40 mg (gitt som to injeksjoner på 20 mg samme dag) som kan gis én uke før oppstart av den vanlige anbefalte dosen. Det anbefales å bruke Hulio sammen med metotreksat.

Barn og ungdom fra 2 til 17 år som veier 30 kg eller mer:

Den vanlige doseringen av Hulio er 40 mg annenhver uke sammen med metotreksat.

Barnets lege kan forskrive en startdose på 80 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen på 40 mg annenhver uke. Det anbefales å bruke Hulio sammen med metotreksat.

Metode og administrasjonsmåte

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

Detaljerte instruksjoner om hvordan du injiserer Hulio finnes i «Hvordan du injiserer Hulio».

Dersom du tar for mye av Hulio

Dersom du ved et uhell injiserer Hulio oftere enn legen har forskrevet, oppsøk barnets lege eller apotek og fortell at barnet ditt har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen til legemidlet, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Hulio

Dersom du glemmer å gi barnet ditt en injeksjon, skal du injisere neste dose Hulio 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 av barnet med Hulio

Beslutningen om å avbryte behandling med Hulio bør diskuteres med barnets lege. Barnets symptomer kan komme tilbake hvis han/hun slutter å bruke Hulio.

Spør barnets lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De fleste bivirkningene er milde til moderate. Noen kan imidlertid være alvorlige og kreve behandling.

Bivirkninger kan oppstå i minst 4 måneder etter siste injeksjon med Hulio.

Oppsøk umiddelbart legehjelp, dersom barnet ditt utvikler noen av følgende tegn på allergisk reaksjon eller hjertesvikt:

- alvorlig utslett, elveblest,
- hovent ansikt, hender eller føtter,
- puste- eller svelgebesvær,
- tungpusthet ved fysisk aktivitet eller når barnet ligger, eller hovne føtter
- blekhet, svimmelhet, vedvarende feber, får lett blåmerker eller blødninger.

Gi beskjed til legen så raskt som mulig dersom du merker noe av dette:

- tegn og symptomer på infeksjon, 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.

Symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkningene nedenfor, som er sett med adalimumab.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødhet eller kløe),
- luftveisinfeksjon (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, halsbetennelse, lungebetennelse),
- hodepine,
- smerter i nedre del av magen,
- kvalme og oppkast,
- utslett,
- smerter i muskler og skjelett.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa),
- tarminfeksjon (gastroenterititt),
- hudinfeksjon (inkl. cellulitt og helvetesild),
- øreinfeksjon,
- munninfeksjon (inkl. tanninfeksjoner og forkjølelsessår),
- infeksjoner i forplantningskanal,
- urinveisinfeksjon,
- soppinfeksjon,
- leddinfeksjoner,
- godartede tumorer,
- hudkreft,
- milde allergiske reaksjoner (inkludert sesongallergi),
- dehydrering,
- humørsvingninger (inkludert depresjon),
- angst,
- søvnvansker,
- sanseforstyrrelser som kribling, prikking eller nummenhet,
- migrene,
- kompresjon av nerverot (inkl. smerte i korsrygg og ben),
- synsforstyrrelser,
- betennelse i øye/øyelokk og opphovnet øye,
- svimmelhet (vertigo),
- følelse av at hjertet slår raskt,
- høyt blodtrykk,
- rødme,
- hematom (ansamling av blod utenfor blodkarene),
- hoste,
- astma,
- kortpusthet,
- mageblødning,
- dyspepsi (forstyrrelser i øvre mage-tarm-kanal, dårlig fordøyelse, oppblåsthet, halsbrann),
- sure oppstøt,
- Sjøgrens syndrom (inkludert tørre øyne og munn),
- blåmerker,
- kløende utslett,
- kløe,
- hudbetennelse (som eksem),
- brekking av fingernegl og tånegl,
- økt svette,
- hårtap,
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis (rød, flassende hud),
- muskelkramper,
- blod i urin,

- nyreproblemer,
- brystmerter,
- ødem (hevelse),
- feber,
- reduksjon i blodplatetall som øker risikoen for blødning eller blåmerke,
- svekket heling.

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

- opportunistiske infeksjoner (inkludert tuberkulose og andre infeksjoner som oppstår ved svekket immunforsvar),
- nevrologiske infeksjoner (inkludert viral meningitt)
- øyebetennelser,
- bakterieinfeksjoner,
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen),
- kreft,
- lymfom (kreft i lymfesystemet),
- melanom,
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som en tilstand kalt sarkoidose),
- vaskulitt (betennelse i blodårene),
- skjelving (tremor),
- nevropati (forstyrrelser av nerver),
- slag,
- hørseltap, øresus,
- følelse av at hjertet slår uregelmessig,
- hjerteproblemer som forårsaker andpustenhet eller hevelse i ankler,
- hjerteinfarkt,
- lungesykdom som forårsaker kortpustethet (inkludert betennelse),
- blodpropp i en blodåre i lungene (lungeemboli),
- unormal ansamling av væske i lungesekken,
- betennelse i bukspyttkjertelen,
- svelgeproblemer,
- betennelse i galleblære, gallestein,
- fettlever (oppsamling av fett i leverceller),
- nattesvette,
- arrdannelse,
- unormal muskeltap,
- systemisk lupus erythematosus (inkludert betennelser i hud, hjerte, lunge, ledd og andre organer),
- søvnforstyrrelser,
- impotens,
- betennelser.

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- leukemi (kreft som påvirker blod og beinmarg),
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk,
- multipel sklerose,
- nerveforstyrrelser (som betennelse i synsnerven og Guillain-Barré syndrom, en tilstand 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),
- kutan vaskulitt (betennelse i blodkarene i huden),
- Stevens-Johnson syndrom,
- ansiktsødem (opphovnet ansikt) i forbindelse med allergiske reaksjoner
- hudutslett med betennelse,
- lupuslignende syndrom,
- angioødem (lokal opphovning av huden),
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett).

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft),
- 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,
- forverret hudutslett med muskelsvakhet,
- vektøkning (for de fleste pasientene var vektøkningen liten)

Melding av bivirkninger

Kontakt ditt barns lege eller apotek dersom ditt barn opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Hulio

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

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

Alternativ oppbevaring:

Ved behov (f.eks. når du er på reise) kan en enkelt Hulio ferdigfylt sprøyte oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) i en periode på maksimalt 8 uker – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikket den tas ut av kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur **må sprøyten brukes innen 8 uker 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 Hulio

- Virkestoff er adalimumab.

- Andre innholdsstoffer er mononatriumglutamat, sorbitol, metionin, polysorbat 80, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 – “Hulio inneholder natrium, sorbitol og polysorbat 80”).

Hvordan Hulio ser ut og innholdet i pakningen

Hulio 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte er tilgjengelig som steril oppløsning av 20 mg adalimumab oppløst i 0,4 ml klar eller lett opaliserende, fargeløs til blek brungul oppløsning.

Hulio ferdigfylt sprøyte er en plastsprøyte med stopper og en nål med kanylehet. Hver pakning inneholder 1 eller 2 ferdigfylte sprøyter med 2 injeksjonstørk. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Hulio er også tilgjengelig som hetteglass til bruk hos barn og som ferdigfylt penn.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Irland D13 R20R

Tilvirker

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irland

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
I.K.E
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

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>.

Bruksanvisning

Les instruksjonene nøye og følg dem trinn for trinn. Barnets lege, sykepleier eller annet helsepersonell vil vise deg hvordan du gir en injeksjon med en ferdigfylt sprøyte med Hulio. Spør lege eller sykepleier dersom det er noe du ikke forstår.

Du skal ikke forsøke å la barnet sette en injeksjon på seg selv før du er sikker på at barnet forstår hvordan han/hun skal tilberede og sette injeksjonen. Etter nødvendig opplæring kan barnet sette injeksjonen selv eller så kan en annen person, f.eks. et familiemedlem eller en annen omsorgsperson, sette den.

Hver ferdigfylte sprøyte er kun til engangsbruk og inneholder en dose med 20 mg adalimumab. Hulio oppløsning skal ikke blandes med andre legemidler.

Som hjelp for å huske hvilken dag du skal gi Hulio til barnet kan det være nyttig å notere disse dagene i en kalender eller dagbok.

Før du begynner

Finn et egnet stille område med godt lys som har en ren, plan arbeidsflate, og plasser alt utstyr du trenger for å sette eller få satt en injeksjon der.

Utstyr du trenger:

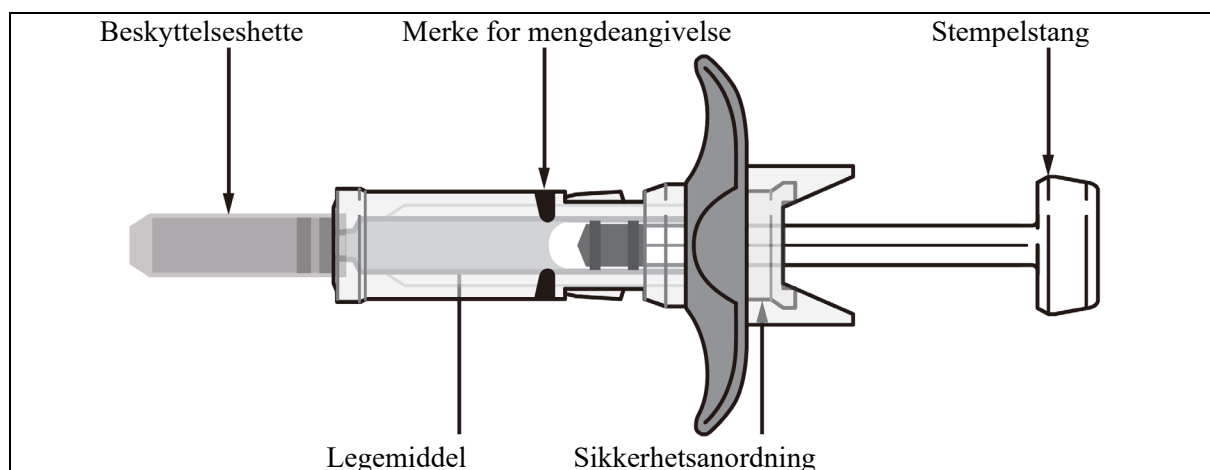
- 1 ferdigfylt sprøyte
- 1 injeksjonstørk (ikke inkludert i pakningen med Hulio)
- 1 beholder for skjærende/stikkende avfall (ikke inkludert i pakningen med Hulio)
- 1 kompress eller bomulldott (ikke inkludert i pakningen med Hulio)

Dersom du ikke har alt utstyr du trenger, rådfør deg med sykepleier eller apotek.

Klargjøring av ferdigfylt sprøyte

De ferdigfylte sprøytene skal oppbevares i kjøleskap (ved 2 °C til 8 °C).

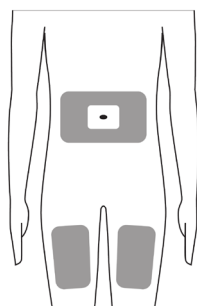
- Ta den ferdigfylte sprøyten ut av kjøleskapet minst 30 minutter før injeksjonen, slik at oppløsningen når romtemperatur.
 - IKKE bruk varmekilder slik som mikrobølgeovn eller varmt vann for å varme opp sprøyten.
 - IKKE legg sprøyten tilbake i kjøleskapet etter at den har nådd romtemperatur.
- Kontroller utløpsdatoen på sprøyten.
 - IKKE bruk sprøyten etter angitt utløpsdato.
- Kontroller sprøyten og påse at oppløsningen er i nærheten av merket for mengdeangivelse (kan hende du må riste forsiktig på sprøyten for å se væsken) og at oppløsningen er klar, fargeløs og fri for partikler.
 - IKKE bruk sprøyten dersom oppløsningen ikke er i nærheten av merket for mengdeangivelse.
 - IKKE bruk sprøyten dersom oppløsningen er blakket, misfarget eller inneholder partikler.



Trinnvis beskrivelse av hvordan en injeksjon settes

Følg trinnene nøye hver gang du skal sette en injeksjon med Hulio ferdigfylte sprøyte:

Trinn 1-Valg og forberedelse av injeksjonsstedet



mage eller lår

Hulio ferdigfylte sprøyte er til subkutan injeksjon. Injeksjonen skal settes i mageregionen eller i låret.

Injeksjonsstedet skal varieres og endres for hver injeksjon, minst 3 cm avstand fra forrige injeksjonssted.

Ved injeksjon i mageregionen, bør injeksjonsstedet være minst 5 cm avstand fra navlen.

- IKKE injiser der huden er rød, hard, har blåmerker eller er øm.
- IKKE injiser der det er arr eller strekkmerker.
- Dersom barnet ditt har psoriasis, IKKE injiser der det er hevet tykk, rød eller avskallet hud eller skader.
- IKKE injiser gjennom tøyet. Trekk opp tøy som dekker over injeksjonsstedet.

Trinn 2-Vask hendene

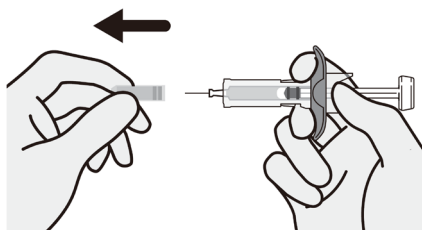
Vask hendene dine med såpe og vann.

Trinn 3-Klargjør injeksjonsstedet

Vask huden på det valgte injeksjonsstedet med et injeksjonstørk.

- Vent til huden har lufttørket, ikke blås det tørt.
- IKKE berør injeksjonsstedet igjen før injeksjonen settes

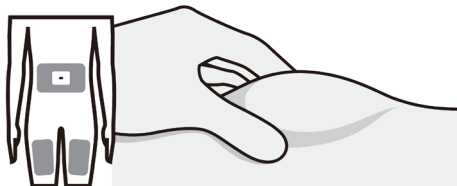
Trinn 4-Ta beskyttelseshetten av sprøyten



Dra beskyttelseshetten rett av sprøyten. Noen dråper med oppløsning kan komme ut av nålespissen, dette er normalt. Det er også vanlig å se luftboble(r).

- IKKE fjern beskyttelseshetten før du er klar for å sette en injeksjon.
- IKKE vri eller bøy beskyttelseshetten når du fjerner den, det kan skade nålen.
- IKKE, ved noe tidspunkt, berør eller dra i stempelstangen.
- IKKE sett beskyttelseshetten tilbake på sprøyten igjen eller berør nålen med fingrene. Ikke la nålen komme i kontakt med noe.
- IKKE fjern eventuelle luftboble(r)
- IKKE bruk sprøyten hvis du har mistet den ned på et hardt underlag etter at du har fjernet beskyttelseshetten.

Trinn 5-Ta tak i injeksjonsstedet



Ta tak i den rengjorte huden for å fremheve området og hold fast.

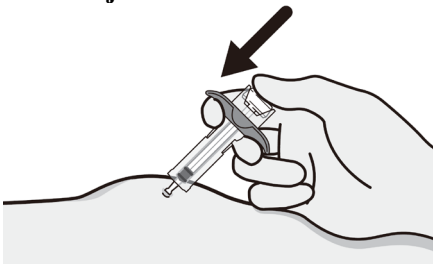
Trinn 6-Sett injeksjonen



Hold sprøyten i 45-graders vinkel mot injeksjonsstedet. Stikk hele nålen ned i huden med en rask, kortvarig bevegelse.

Påse at nålen plasseres slik at du ikke injiserer oppløsningen i fingrene dine som holder tak i injeksjonsstedet.

Trinn 7-Injiser Hulo

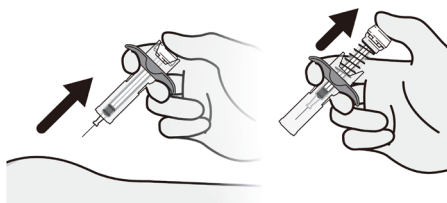


Etter at nålen er stukket helt ned i huden, kan du slippe taket i hudfolden.

Trykk stempelstangen sakte inn til **alt legemiddel er injisert** og sprøyten er tom.

- Dersom stempelstangen ikke er trykket helt ned vil ikke sikkerhetsanordningen som skal dekke nålen etterpå aktiveres.
- IKKE beveg på, vri eller roter sprøyten under injeksjonen.

Trinn 8-Fullfør injeksjon, fjern sprøyten



Fjern sprøyten fra injeksjonsstedet med den samme vinkelen som ble brukt ved injeksjonen og ta tommelen vekk fra stempelstangen.

Hver ferdigfylte sprøyte har en sikkerhetsanordning, denne vil aktiveres og dekke nålen etter at sprøytetampelet er trykket helt ned. Dersom sikkerhetsanordningen ikke aktiveres og ikke dekker nålen, kast den brukte sprøyten forsiktig i en beholder for skjærende/stikkende avfall for å unngå skade.

Hvis det oppstår en liten blødning på injeksjonsstedet etter injeksjonen, trykk en kompress eller bomullsnett mot injeksjonsstedet i noen sekunder. IKKE gni på injeksjonsstedet. Hvis nødvendig kan du sette et plaster på injeksjonsstedet.

Trinn 9-Avhending av sprøyte og nål

Kast den brukte sprøyten og beskyttelseshetten i en beholder for skjærende/stikkende avfall.

Rådfør deg med helsepersonell om hvordan du skal kaste en full beholder for skjærende/stikkende avfall.

- IKKE bruk sprøyten igjen.
- IKKE sett beskyttelseshetten tilbake på nålen.
- IKKE kast beholderen med skjærende/stikkende avfall i ditt vanlige husholdningsavfall.
- IKKE resirkuler beholderen for skjærende/stikkende avfall.
- Beholder for skjærende/stikkende avfall oppbevares utilgjengelig for barn.



Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Hulio 40 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning adalimumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å gi barnet ditt dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for han/henne.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen din vil også gi deg et pasientkort, som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før barnet ditt får Hulio og under behandling med Hulio. Ha dette pasientkortet på deg under behandlingen, og i inntil 4 måneder etter ditt barns siste injeksjon med Hulio.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- 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 ditt barns.
- 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 Hulio er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gir barnet ditt Hulio
3. Hvordan du gir Hulio
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Hulio
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Bruksanvisning

1. Hva Hulio er og hva det brukes mot

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

Hulio brukes til å behandle følgende betennelsessykdommer:

- polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos barn fra 2-17 år
- entesittrelatert artritt hos barn fra 6-17 år
- Crohns sykdom hos barn fra 6-17 år
- plakkpsoriasis hos barn fra 4-17 år
- hidrosadenitt hos ungdom fra 12-17 år
- ulcerøs kolitt hos barn fra 6-17 år
- kronisk ikke-infeksiøs uveitt som påvirker fremre del av øyet hos barn fra 2-17 år

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

Målet til adalimumab er et annet protein som kalles tumornekrosefaktor (TNF α), som er involvert i immunsystemet (kroppens forsvarssystem), foreligger i økte nivåer i betennelsessykdommene som er listet ovenfor. Ved å feste seg til TNF α , senker Hulio betennelsesprosessen ved disse tilstandene.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt er betennelsessykdommer i ledd som vanligvis først opptrer i barndommen.

Hulio 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 barnet ditt først får andre

sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil barnet ditt få Hulio for å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt eller entesittrelatert artritt.

Crohns sykdom hos barn

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i tarmen.

Hulio brukes til behandling av Crohns sykdom hos barn fra 6 til 17 år. Barnet ditt kan først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil barnet ditt få Hulio for å redusere tegn og symptomer på sykdommen.

Plakkpsoriasis hos 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.

Hulio brukes til behandling av alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 4-17 år hvor legemidler til bruk på huden og lysbehandling med UV-lys ikke har virket godt nok eller ikke er egnet.

Hidrosadenitt hos ungdom

Hidrosadenitt (også kalt svettekjertelbetennelse) er en langvarig 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.

Hulio brukes til å behandle hidrosadenitt hos ungdom fra 12 års alder. Hulio kan redusere antall knuter og byller, og smerten som ofte er forbundet med sykdommen. Det kan hende at pasienter først vil få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke fungerer godt nok, vil pasientene få Hulio.

Pediatrisk ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tykktarmen. Hulio brukes til behandling av moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos barn fra 6 til 17 år. Det kan hende barnet ditt først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil barnet ditt få Hulio for å redusere tegn og symptomer på sykdommen.

Kronisk ikke-infeksiøs uveitt som påvirker fremre del av øyet

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 på tvers av synsfeltet). Hulio virker ved å redusere denne betennelsen.

Hulio brukes til å behandle barn og ungdom fra 2-17 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker fremre del av øyet.

2. Hva du må vite før du gir barnet ditt Hulio

Gi ikke Hulio

- 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 (se “Advarsler og forsiktighetsregler”). Det er viktig at du informerer legen dersom barnet ditt har symptomer på infeksjon, som f.eks. feber, sår, tretthet, problemer med tennene.
- dersom ditt barn har moderat til alvorlig hjertesvikt. Det er viktig at du forteller legen hvis ditt barn har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom (se “Advarsler og forsiktighetsregler”).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før bruk av Hulio.

Allergisk reaksjon

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

Infeksjon

- Dersom ditt barn har en infeksjon, deriblant langtidsinfeksjon eller infeksjon i en del av kroppen (for eksempel leggsår), må du snakke med barnets lege før barnet ditt begynner å bruke Hulio. Kontakt barnets lege hvis du er usikker.
- Ditt barn kan lettere få infeksjoner mens han/hun behandles med Hulio. Denne risikoen kan være større hvis ditt barn har problemer med lungene. Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterie, eller andre uvanlige infeksjoner og blodforgiftning som i sjeldne tilfeller kan være livstruende. Det er viktig å fortelle barnets lege om eventuelle symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Barnets lege kan anbefale å avbryte behandlingen med Hulio midlertidig.

Tuberkulose

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

Reiserelatert/tilbakevendende infeksjon

- Gi beskjed til barnets lege om dere bosetter dere eller reiser i områder hvor soppinfeksjoner som histoplasmosis, koksidioidomykose eller blastomykose er vanlige.
- Gi beskjed til barnets lege om dere tidligere har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.

Hepatitt B-virus

- Gi beskjed til barnets lege dersom ditt barn er bærer av hepatitt B-virus (HBV), dersom han/hun har aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror han/hun kan være utsatt for å få HBV. Ditt barns lege må teste barnet ditt for HBV. Adalimumab kan reaktivere HBV infeksjoner hos personer som er bærere av dette viruset. I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis ditt barn tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV infeksjoner være livstruende.

Operasjon eller tannbehandling

- Hvis ditt barn skal opereres eller ha inngrep i tennene skal du si fra til barnets lege at ditt barn bruker Hulio. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen midlertidig.

Demyeliniserende sykdom

- Dersom ditt barn har eller utvikler en demyeliniserende sykdom (en sykdom som rammer det isolerende laget rundt nervene), som multippel sklerose, vil barnets lege avgjøre om han/hun kan bruke eller fortsette å bruke Hulio. Gi beskjed til barnets lege umiddelbart dersom barnet ditt får symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller ben eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.

Vaksinasjon

- Enkelte vaksiner inneholder levende, men svekkede former av sykdomsfremkallende bakterier eller virus, og disse vaksinene bør ikke tas under behandling med Hulio.
- Rådfør deg med barnets lege før barnet ditt får vaksiner.
- Det anbefales at barn, hvis mulig, får alle planlagte vaksinasjoner i henhold til alderen sin før behandling med Hulio startes.
- Hvis du ble behandlet med Hulio under graviditet, kan spedbarnet ha større risiko for å få en infeksjon inntil fem måneder etter siste dose som du mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller spedbarnets leger og annet helsepersonell om din bruk av Hulio under graviditeten, slik at de kan vurdere når spedbarnet burde vaksineres.

Hjertesvikt

- Det er viktig å informere barnets lege dersom barnet ditt har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom. Dersom barnet ditt har lett hjertesvikt og behandles med Hulio, skal hjertestatusen til barnet ditt overvåkes nøye av legen. Hvis barnet ditt utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (f.eks. tungpustethet eller hovne føtter), skal du kontakte barnets lege umiddelbart.

Feber, blåmerker, blødning eller blekhet

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

Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og voksne som får adalimumab eller andre TNF 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 blodceller og beinmarg). Hvis ditt barn tar Hulio, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man sett en spesiell og alvorlig type lymfom hos enkelte pasienter som bruker adalimumab. Noen av disse pasientene ble også behandlet med legemidlene azatioprin eller merkaptopurin. Fortell barnets lege dersom barnet ditt tar azatioprin eller merkaptopurin sammen med Hulio.
- I tillegg har tilfeller av ikke-melanom hudkreft blitt meldt hos pasienter som får adalimumab. Fortell barnets lege hvis nye områder med skadet hud viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende merker eller områder med skadet hud 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 ditt barn har KOLS, eller er storrøyker, skal du snakke med barnets lege om behandling med en TNF α -blokker passer for ditt barn.

Autoimmun sykdom

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

Andre legemidler og Hulio

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

Ditt barn må ikke ta Hulio sammen med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept. Kombinasjonen av Hulio og anakinra eller abatacept er ikke anbefalt, basert på en mulig økt risiko for infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner eller andre potensielle legemiddelinteraksjoner. Hvis du har spørsmål, kontakt barnets lege.

Hulio 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).

Graviditet og amming

- Barnet ditt bør vurdere å bruke sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette bruken i minst 5 måneder etter hennes siste injeksjon med Hulio.
- Rådfør deg 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.
- Hulio 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.
- Hulio kan brukes under amming.
- Dersom barnet ditt bruker Hulio under graviditet, kan spedbarnet hennes ha en høyere risiko for å få en infeksjon.
- Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet og annet helsepersonell om ditt barns bruk av Hulio under graviditeten før spedbarnet vaksineres. For mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler».

Kjøring og bruk av maskiner

Hulio kan ha en liten påvirkning på barnets evne til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet (vertigo) og synsforstyrrelse kan oppstå etter bruk av Hulio.

Hulio inneholder natrium, sorbitol og polysorbat 80

Hvert hetteglass med Hulio inneholder 38,2 mg sorbitol. Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis legen din har fortalt deg at barnet ditt har en intoleranse overfor noen sukkertyper, eller barnet ditt har fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, som gjør at barnet ditt ikke kan bryte ned fruktose, må du snakke med barnets lege din før barnet ditt mottar dette legemidlet.

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

Dette legemidlet inneholder 0,8 mg polysorbat 80 i hvert 40 mg hetteglass, som tilsvarer 1,0 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan du gir Hulio

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik ditt barns lege eller apotek har instruert. Kontakt ditt barns lege eller apotek hvis du er usikker på noen av instruksjonene eller hvis du har spørsmål. Barnets lege kan forskrive en annen styrke av Hulio dersom barnet ditt trenger en annen dose.

Barn og ungdom med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Barn og ungdom fra 2 til 17 år, som veier 10 kg til under 30 kg:

Anbefalt dose med Hulio er 20 mg annenhver uke.

Barn og ungdom fra 2 til 17 år, som veier 30 kg eller mer:

Anbefalt dose med Hulio er 40 mg annenhver uke.

Barn og ungdom med entesittrelatert artritt

Barn og ungdom fra 6 til 17 år, som veier 15 kg til under 30 kg:

Anbefalt dose med Hulio er 20 mg annenhver uke.

Barn og ungdom fra 6 til 17 år, som veier 30 kg eller mer:

Anbefalt dose med Hulio er 40 mg annenhver uke.

Barn og ungdom med Crohns sykdom

Barn og ungdom fra 6 til 17 år, som veier under 40 kg:

Den vanlige doseringen er 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan ditt barns lege forskrive en oppstartsdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.

Deretter er vanlig dosering 20 mg annenhver uke. Ditt barns lege kan øke doseringsfrekvensen til 20 mg hver uke hvis denne dosen ikke fungerer godt nok.

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

Den vanlige doseringen er 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner gitt på en dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan ditt barns lege forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på en dag, eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag), to uker senere.

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

Barn og ungdom med plakkpsoriasis

Barn og ungdom fra 4 til 17 år, som veier 15 kg til under 30 kg:

Den anbefalte dosen med Hulio er en startdose på 20 mg, etterfulgt av 20 mg én uke senere.

Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.

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

Den anbefalte dosen med Hulio er en startdose på 40 mg, etterfulgt av 40 mg én uke senere.

Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.

Ungdom med hidrosadenitt (fra 12-17 år, som veier minst 30 kg)

Den anbefalte dosen med Hulio er en dose på 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke, med oppstart én uke senere. Ditt barns lege kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke, hvis denne dosen ikke fungerer godt nok.

Det anbefales at barnet ditt bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene under behandling med Hulio.

Barn og ungdom med ulcerøs kolitt

Barn og ungdom fra 6 år som veier under 40 kg

Den vanlige dosen av Hulio er 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg (som én 40 mg injeksjon) to uker senere. Deretter er den vanlige dosen 40 mg annenhver uke.

Pasienter som fyller 18 år mens de får 40 mg annenhver uke, bør fortsette med den foreskrevne dosen.

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

Den vanlige dosen av Hulio er 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er den vanlige dosen 80 mg annenhver uke.

Pasienter som fyller 18 år mens de får 80 mg annenhver uke, bør fortsette med den foreskrevne dosen.

Barn og ungdom med kronisk ikke-infeksiøs uveitt

Barn og ungdom fra 2 til 17 år, som veier under 30 kg:

Den vanlige dosen av Hulio er 20 mg annenhver uke, gitt sammen med metotreksat.

Legen til barnet ditt kan også forskrive en startdose på 40 mg, som skal gis én uke før oppstart av den anbefalte vanlige dosen.

Barn og ungdom fra 2 til 17 år, som veier 30 kg eller mer:

Den vanlige dosen av Hulio er 40 mg annenhver uke sammen med metotreksat.

Legen til barnet ditt kan også forskrive en startdose på 80 mg, som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.

Til administrering av en dose på 40 mg finnes det også tilgjengelig en 40 mg ferdigfylt sprøyte samt en 40 mg ferdigfylt penn.

Metode og administrasjonsmåte

Hulio gis ved injeksjon under huden (subkutan bruk).

For instruksjoner vedrørende hvordan du injiserer Hulio, se Bruksanvisning.

Dersom du gir for mye av Hulio

Dersom du ved et uhell har injisert Hulio til barnet ditt oftere enn du skal, oppsøk barnets lege eller apotek og forklar at du har gitt barnet ditt mer enn forskrevet. Ta alltid med deg ytterpakningen eller legemidlet med deg, selv om det er tomt.

Dersom du har glemt å gi Hulio

Dersom du har glemt å gi barnet ditt en injeksjon, skal du sette neste dose Hulio 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 ditt barn avbryter behandling med Hulio

Beslutningen om å avbryte behandling med Hulio bør diskuteres med ditt barns lege. Barnets symptomer kan komme tilbake hvis behandlingen avsluttes.

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 umiddelbar behandling.

Bivirkninger kan oppstå 4 måneder eller senere etter siste injeksjon med Hulio.

Oppsøk umiddelbart legehjelp, dersom barnet ditt utvikler noen av følgende tegn på allergisk reaksjon eller hjertesvikt:

- alvorlig utslett, elveblest,
- hovent ansikt, hender eller føtter,
- puste- eller svelgebesvær,
- tungpusthet ved fysisk aktivitet eller når barnet ligger, eller hovne føtter,
- blekhet, svimmelhet, vedvarende feber, får lett blåmerker eller blødninger.

Gi beskjed til legen så raskt som mulig dersom du merker noe av dette:

- tegn og symptomer på infeksjon, 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.

Tegnene og symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkningene nedenfor, som er sett med adalimumab.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødhet eller kløe),
- luftveisinfeksjoner (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, halsbetennelse, lungebetennelse),
- unormale blodprøvesvar,
- hodepine,
- smerter i nedre del av magen,
- kvalme og oppkast,
- utslett,
- smerter i muskler og skjelett.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- alvorlige infeksjoner (inkludert tuberkulose, blodforgiftning og influensa),
- tarminfeksjoner (gastroenteritt),
- hudinfeksjoner (inkl. cellulitt og helvetesild),
- øreinfeksjoner,
- infeksjoner i munnen (inkl. tanninfeksjoner og forkjølelsessår),
- underlivsinfeksjoner,
- urinveisinfeksjon,
- soppinfeksjoner,
- leddinfeksjoner,
- godartede tumorer,
- hudkreft,

- milde allergiske reaksjoner (inkludert sesongallergi),
- dehydrering,
- humørsvingninger (inkludert depresjon),
- angst,
- søvnvansker,
- sanseforstyrrelser som kribling, prikking eller nummenhet,
- migrene,
- kompresjon av nerverot (inkl. smerte i korsrygg og ben),
- synsforstyrrelser,
- betennelse i øye/øyelokk og opphovnet øye,
- svimmelhet (vertigo),
- følelse av at hjertet slår raskt,
- høyt blodtrykk,
- rødme,
- hematom (ansamling av blod utenfor blodkarene),
- hoste,
- blodpropp
- astma,
- tungpusthet,
- blødning i fordøyelsessystemet,
- dårlig fordøyelse, oppblåsthet, halsbrann,
- sure oppstøt,
- Sjøgrens syndrom (inkl. tørre øyne og tørr munn),
- blåmerker,
- kløende utslett,
- tørre øyne, tørr munn,
- kløe, hudbetennelse (inkludert eksem),
- sprekker i finger- og tånegler,
- økt svetting,
- hårtap,
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis (rød, flassende hud),
- muskelkramper,
- blod i urin,
- nyreproblemer,
- brystmerter,
- ødem (oppsvulming),
- feber,
- reduksjon i blodplattetall. Noe som øker risikoen for blødning og blåmerker,
- langsom tilheling av sår.

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

- opportunistiske infeksjoner (som omfatter tuberkulose og andre infeksjoner som oppstår når motstanden mot sykdom er svekket),
- nevrologiske infeksjoner (inkl. viral meningitt)
- øyeinfeksjoner,
- bakterieinfeksjoner,
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen),
- melanom,
- lymfom (kreft i lymfesystemet,
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som en tilstand kalt sarkoidose),
- vaskulitt (betennelse i blodårene),
- skjelving (tremor),
- nevropati (skade på nerver),

- slag,
- hørseltap, øresus,
- følelse av at hjertet slår uregelmessig,
- lungesykdom som forårsaker kortpustethet (inkludert betennelse),
- blodpropp i en blodåre i lungene (lungeemboli),
- unormal ansamling av væske i lungesekken,
- betennelse i bukspyttkjertelen,
- svelgeproblemer,
- betennelse i galleblære, gallestein,
- fettlever (oppsamling av fett i leverceller),
- nattesvette,
- arrdannelse,
- unormalt muskeltap,
- systemisk lupus erythematosus (inkludert betennelser i hud, hjerte, lunge, ledd og andre organer),
- søvnforstyrrelser,
- impotens,
- betennelser.

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- leukemi (kreft som påvirker blod og beinmarg),
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk,
- multipel sklerose,
- nerveforstyrrelser (slik som betennelse i synsnerven og Guillain-Barré syndrom, en tilstand som kan forårsake muskelsvakhet, unormale sanseinntrykk, prikking i armene og overkroppen),
- hjerteinfarkt (hjertet slutter å pumpe),
- lungefibrose (arrdannelse i lungene),
- hull/rift i tarmen,
- hepatitt (leverbetennelse),
- reaktivering av hepatitt B,
- autoimmun hepatitt (betennelse i leveren forårsaket av kroppens egen immunsykdom),
- kutan vaskulitt (betennelse i blodkarene i huden),
- Stevens-Johnson syndrom,
- ansiktsødem (oppsvulming i ansiktet) assosiert med allergiske reaksjoner
- hudutslett med betennelse,
- lupuslignende syndrom,
- angioødem (lokal oppsvulming av huden),
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett).

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data):

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft),
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft),
- leversvikt,
- forverret hudutslett med muskelsvakhet,
- Kaposi sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 8. Kaposi sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden.
- vektøkning (for de fleste pasientene var vektøkningen liten).

Melding av bivirkninger

Kontakt ditt barns lege eller apotek dersom ditt barn opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Hulio

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

Hetteglasset oppbevares i ytterpakningen for å beskytte mot lys.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Hulio

- Virkestoff er adalimumab.
- Andre innholdsstoffer er mononatriumglutamat, sorbitol (E 420), metionin, polysorbat 80, saltsyre (til pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker. (se avsnitt 2 – “Hulio inneholder natrium, sorbitol og polysorbat 80”).

Hvordan Hulio ser ut og innholdet i pakningen

Hulio 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske) i hetteglass er tilgjengelig som steril oppløsning av 40 mg adalimumab oppløst i 0,8 ml klar eller lett opaliserende, fargeløs til blek brungul oppløsning.

Hulio hetteglass er laget av glass med en gummipropp. Hulio leveres i pakninger med 1 eller 2 esker. Hver eske inneholder 1 hetteglass, 1 steril injeksjonssprøyte, 1 steril nål, 1 steril hetteglassadapter og 2 injeksjonstørk.

Hulio er også tilgjengelig i ferdigfylt sprøyte eller ferdigfylt penn.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Irland D13 R20R

Tilvirker

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irland

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV

Tél/Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Тел: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH

Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY

Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH

Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ

I.K.E

Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.

Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S

Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH

Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY

Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.

Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Τηλ: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel.: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel.: 0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY

Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH

Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.

Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH

Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY

Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY

Tel: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

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>.

Bruksanvisning

Les instruksjonene nøye og følg dem trinn for trinn.

Barnets lege, sykepleier eller annet helsepersonell vil vise deg hvordan du tilbereder en injeksjon og hvordan du skal gi denne til barnet ditt. De vil også fortelle deg hvor mye du skal gi.

Du skal ikke forsøke å sette en injeksjon på barnet ditt før du er sikker på at du forstår hvordan du skal gjøre det. Etter nødvendig opplæring kan du sette injeksjonen selv eller så kan en annen person, f.eks. et familiemedlem eller en annen omsorgsperson sette den.

Hvert hetteglass inneholder en dose med 40 mg adalimumab.

Hulio oppløsning skal ikke blandes med andre legemidler i samme sprøyte eller hetteglass.

Som hjelp for å huske hvilken dag du skal gi Hulio til barnet kan det være nyttig å notere disse dagene i en kalender eller dagbok.

Før du begynner

Vær sikker på at du vet den riktige mengden (volumet) som skal gis. Hvis du ikke vet den riktige mengden STOPP HER og kontakt barnets lege.

Finn et egnet stille område med godt lys som har en ren, plan arbeidsflate, og plasser alt utstyr du trenger for å sette en injeksjon der.

Utstyr du trenger:

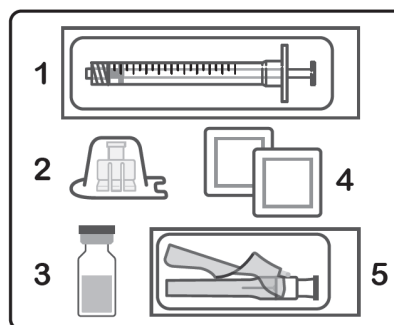
- 1 pakning med Hulio til bruk hos barn
- 1 beholder for skjærende/stikkende avfall (ikke inkludert i pakningen med Hulio)
- 1 kompress eller bomullsdott (ikke inkludert i pakningen med Hulio)

Dersom du ikke har alt utstyr du trenger, rådfør deg med sykepleier eller apotek.

Forberedelse av Hulio-injeksjon

Hver enkeltpakning med Hulio inneholder:

- 1 sprøyte (1)
- 1 hetteglassadapter (2)
- 1 hetteglass med Hulio oppløsning (3)
- 2 injeksjonstørk (4)
- 1 nål (5)



Pakningene med Hulio oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C) inntil de skal brukes.

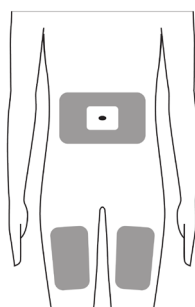
- Ta en enkeltpakning med hetteglass ut av kjøleskapet minst 30 minutter før injeksjonen, slik at innholdet i pakningen når romtemperatur. Dersom det er en flerpakning med Hulio, skal den andre enkeltpakningen legges tilbake i kjøleskapet umiddelbart.
 - IKKE bruk varmekilder slik som mikrobølgeovn eller varmt vann for å varme opp hetteglasset.
 - IKKE legg hetteglasset tilbake i kjøleskapet etter at det har nådd romtemperatur.
- Kontroller utløpsdatoen på hetteglasset.
 - IKKE bruk hetteglasset etter angitt utløpsdato.
- Påse at oppløsningen er klar, fargeløs og fri for partikler.
 - IKKE bruk hetteglasset dersom oppløsningen er blakket, misfarget eller inneholder partikler.

Trinnvis beskrivelse av hvordan en injeksjon settes

Følg trinnene nøye hver gang du skal sette en injeksjon med Hulio:

Trinn 1-Valg og forberedelse av injeksjonsstedet

Hulio er til subkutan injeksjon. Injeksjonen skal settes i mageregionen eller i låret.



mage eller lår

Injeksjonsstedet skal varieres og endres for hver injeksjon, minst 3 cm avstand fra forrige injeksjonssted.

Ved injeksjon i mageregionen, bør injeksjonsstedet være minst 5 cm avstand fra navlen.

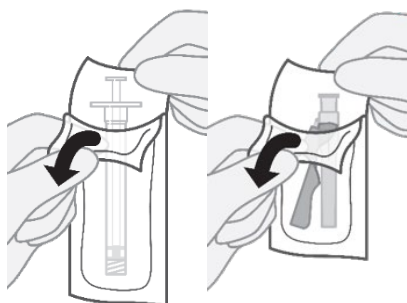
- IKKE injiser der huden er rød, hard, har blåmerker eller er øm.
- IKKE injiser der det er arr eller strekkmerker.
- Dersom barnet ditt har psoriasis, IKKE injiser der det er hevet tykk, rød eller avskallet hud eller skader.
- IKKE injiser gjennom tøyet. Trekk opp tøy som dekker over injeksjonsstedet.

Trinn 2-Vask hendene

Vask hendene dine med såpe og vann.

Forberedelse av injeksjon med en dose av Hulio

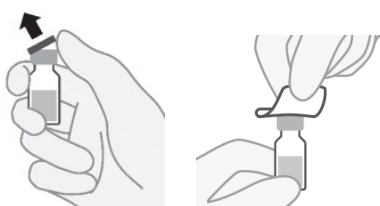
Trinn 3-Delvis åpning av emballasjen med sprøyten og nålen



Åpne emballasjen med sprøyten delvis fra den enden nærmest den hvite stempelstangen. Riv av den klare plasten bare inntil den hvite stempelstangen stikker ut, men IKKE ta sprøyten ut av emballasjen.

Åpne emballasjen med nålen delvis fra enden nærmest den gule sprøytetilkoblingen. Riv av den klare plasten bare inntil den gule sprøytetilkoblingen stikker ut, men IKKE ta nålen ut av emballasjen.

Trinn 4-Ta av lokket på hetteglasset og tørk av gummiproppen

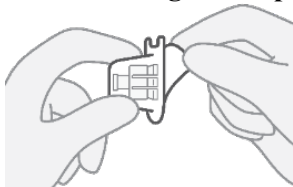


Vipp av det hvite plastlokket fra hetteglasset slik at gummiproppen kommer til syne.

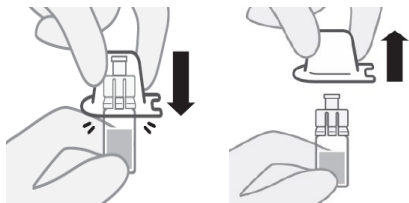
Bruk et av injeksjonstørkene til å tørke av gummiproppen. Sett deretter hetteglasset på arbeidsflaten.

- IKKE rør gummiproppen etter at du har tørket den med injeksjonstørket.

Trinn 5-Fest hetteglassadapteren på hetteglasset



Dra av dekslet på emballasjen med hetteglassadapteren. IKKE ta hetteglassadapteren ut av emballasjen.



Mens hetteglassadapteren fremdeles er i den klare emballasjen, fest adapteren til gummiproppen på hetteglasset ved å trykke adapteren ned på hetteglasset til den smetter på plass.

Når du har forsikret deg om at adapteren er festet til hetteglasset, fjern emballasjen fra hetteglassadapteren. Sett hetteglasset med adapteren forsiktig ned på en plan arbeidsflate. Påse at det ikke velter.

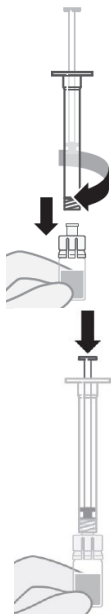
Trinn 6-Sett stempelstangen på riktig dose + 0,1 ml



Hold i emballasjen med sprøyten og trekk den hvite stempelstangen SAKTE opp til 0,1 ml forbi forskrevet dose (f.eks. dersom forskrevet dose er 0,5 ml, skal den hvite stempelstangen trekkes opp til 0,6 ml). IKKE trekk den hvite stempelstangen helt ut av sprøyten.

- Hvis den hvite stempelstangen trekkes helt ut av sprøyten, kast sprøyten og kontakt apoteket for å få en ny. IKKE prøv å sette stempelstangen tilbake i sprøyten.

Trinn 7-Fest sprøyten til hetteglassadapteren og trykk ned stempelstangen



Hold sprøyten på den graderte delen og ta den ut av emballasjen.

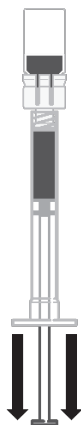
- IKKE hold i den hvite stempelstangen.

Sett sprøytetuppen ned i hetteglassadapteren og vri i retning med klokken slik at den festes godt.

- IKKE vri for hardt.

Trykk stempelstangen helt ned. Dette trinnet er viktig for å få riktig dose.

Trinn 8-Trekk i stempelstangen for å få riktig dose + 0,1 ml



Hold stempelstangen nede og snu den tilkoblede sprøyten og hetteglasset opp ned.

Trekk stempelstangen SAKTE ned for å fylle sprøyten med Hulio-oppløsning. Trekk stempelstangen til 0,1 ml forbi forskrevet dose (f.eks. dersom forskrevet dose er 0,5 ml, skal stempelstangen trekkes til 0,6 ml).



Du vil justere mengden (volumet) til det som er forskrevet i et senere trinn.

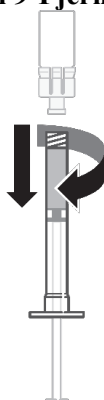
Hvis det er luftbobler i sprøyten, trykk stempelstangen tilbake for å overføre oppløsningen tilbake i hetteglasset.

Gjenta trinnet med å trekke stempelstangen SAKTE ned for å fylle sprøyten med oppløsning.

Hvis det fortsatt er luftbobler i sprøyten, kan dette trinnet gjentas opptil 3 ganger.

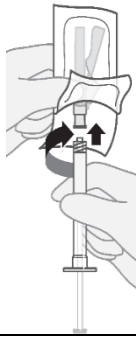
- IKKE hold sprøyten i stempelstangen.
- IKKE rist sprøyten.
- Hvis den hvite stempelstangen dras helt ut av sprøyten, kast sprøyten og kontakt apoteket for å få en ny. IKKE prøv å sette den hvite stempelstangen tilbake.

Trinn 9-Fjern sprøyten fra hetteglassadapteren og fest på nålen



Fjern hetteglassadapteren ved å vri den av sprøyten.

- IKKE berør sprøytetuppen.
- IKKE hold sprøyten i den hvite stempelstangen.

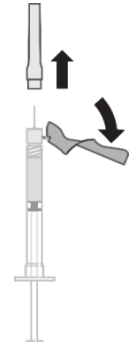


Fest nålen til sprøyten ved å putte sprøytetuppen inn i den gule sprøytetilkoblingen på nålen. Vri sprøyten til nålen er godt festet.

- Når sprøyten er godt festet til nålen, fjern den klare plastemballasjen rundt nålen.

Dosetilberedning

Trinn 10-Trekk ned den rosa nålebeskyttelsen og fjern nålehetten



Hold sprøyten i en opprett posisjon.

Trekk ned den rosa nålebeskyttelsen og fjern nålehetten ved å dra den rett av. IKKE vri på nålehetten.

- IKKE berør nålen.
- IKKE sett nålehetten tilbake på nålen etter at den er fjernet.

Trinn 11-Kontroller og gi forskrevet dose

Hold sprøyten i øyehøyde i en opprett posisjon for tydelig å kunne se mengde oppløsning i sprøyten. Kontroller legens forskrivning igjen for riktig mengde legemiddel.

Skyv stempelstangen forsiktig inn inntil sprøyten inneholder forskrevet mengde. Overflødig oppløsning kan komme ut av nålespissen når stempelstangen skyves inn. Påse at oppløsningen ikke kommer i kontakt med øynene.

Plasser sprøyten på en ren og plan overflate.

- IKKE tørk av nålen eller sprøyten.

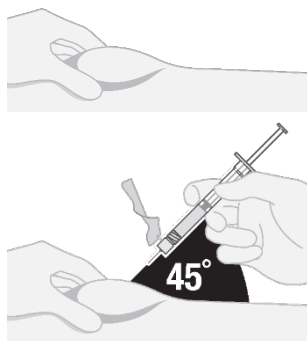
Injeksjon av Hulio

Trinn 12-Klargjør injeksjonsstedet

Vask huden på det valgte injeksjonsstedet med et injeksjonstørk.

- Vent til huden har lufttørket, ikke blås det tørt.
- IKKE berør injeksjonsstedet før injeksjonen settes.

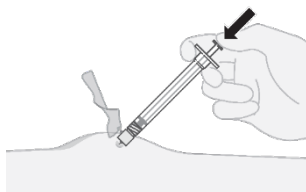
Trinn 13-Ta tak i injeksjonsstedet



Ta forsiktig tak i den rengjorte huden og hold fast.

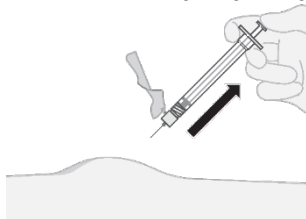
Hold sprøyten i 45-graders vinkel mot injeksjonsstedet. Stikk hele nålen ned i huden med en rask, kortvarig bevegelse.

Trinn 14-Trykk inn stempelstangen for å injisere oppløsning



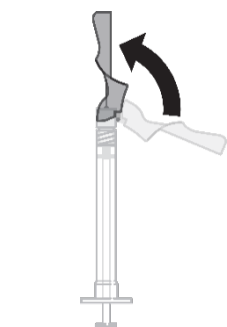
Slipp taket i huden.
Trykk inn den hvite stempelstangen for å injisere Hulio-oppløsningen inntil sprøyten er tom.

Trinn 15-Fullfør injeksjon, fjern sprøyten, sett på nålebeskyttelsen



Når sprøyten er tom, fjernes sprøyten og nålen fra huden.
Hvis det oppstår en liten blødning på injeksjonsstedet, trykk en kompress eller bomullsdott mot injeksjonsstedet i noen sekunder.

- IKKE gni på injeksjonsstedet.



Trekk nålebeskyttelsen forsiktig over nålen og sett den på plass.
Legg sprøyten med påsatt nålebeskyttelse på arbeidsflaten.

- IKKE sett den klare nåleheten tilbake på nålen.

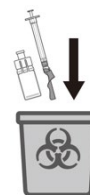
Kast utstyr som blir til overs

Trinn 16-Avhending av sprøyte og nål

Hetteglass, sprøyte, hetteglassadapter og nål er kun til engangsbruk. Disse må ALDRI brukes flere ganger.

Kast den brukte sprøyten, nålen, hetteglasset og hetteglassadapteren i en beholder for skjærende/stikkende avfall.

- IKKE kast beholderen for skjærende/stikkende avfall i ditt vanlige husholdningsavfall.
- IKKE resirkuler beholderen for skjærende/stikkende avfall.
- Beholder for skjærende/stikkende avfall oppbevares utilgjengelig for barn.
- Alt annet og tom emballasje kan kastes i ditt vanlige husholdningsavfall.



Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Hulio 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte adalimumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen din vil også gi deg et pasientkort, som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før du får Hulio og under behandling med Hulio. Ha dette pasientkortet på deg under behandlingen, og i inntil 4 måneder etter din siste injeksjon med Hulio.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

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

1. Hva Hulio er og hva det brukes mot

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

Hulio brukes til å behandle følgende betennelsessykdommer:

- 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 hos voksne og barn.

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

Målet til adalimumab er et annet protein som kalles tumornekrosefaktor (TNF α), som er involvert i immunsystemet (kroppens forsvarssystem), foreligger i økte nivåer i betennelsessykdommene som er listet ovenfor. Ved å feste seg til TNF α , senker Hulio betennelsesprosessen ved disse tilstandene.

Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Hulio 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 Hulio for å behandle din revmatoide artritt.

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

Hulio kan bremse skadevirkninger av sykdommen på bindevev og ben i leddene og kan hjelpe til å forbedre fysisk funksjon.

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

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt er betennelsessykdommer i ledd som vanligvis først opptrer i barndommen.

Hulio 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 at du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Hulio for å behandle din 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 ryggstølen.

Hulio brukes til å behandle Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt hos voksne. Hvis du har Bekhterevs sykdom eller aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, vil du først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Hulio for å redusere sykdomstegn og symptomer på sykdommen din.

Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene assosiert med psoriasis.

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

Plakkpsoriasis hos voksne og barn

Plakkpsoriasis er en betennelsessykdom i huden som forårsaker røde, flassende, tørre flekker på huden dekket med sølvfarget, skjellaktig hud. Plakkpsoriasis kan også påvirke neglene, føre til smuldring, fortykkelse og løsning fra neglesengen som kan være smertefullt. Psoriasis antas å være forårsaket av problemer med kroppens immunsystem, som fører til økt produksjon av hudceller.

Hulio brukes til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne. Hulio brukes til behandling av alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 4 til 17 år, hvor legemidler til bruk på huden og lysbehandling med UV-lys ikke har virket godt nok eller ikke er egnet.

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.

Hulio brukes til å behandle hidrosadenitt hos voksne og ungdom fra 12 års alder. Hulio kan redusere antall knuter og byller, og smerten som ofte er forbundet med sykdommen. Det kan hende at du først vil få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Hulio.

Crohns sykdom hos voksne og barn

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i tarmen.

Hulio 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 Hulio for å redusere sykdomstegn og symptomer på din Crohns sykdom.

Ulcerøs kolitt hos voksne og barn

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tarmen.

Hulio brukes til å behandle ulcerøs kolitt hos voksne og fra 6 til 17 år. Hvis du har ulcerøs kolitt vil du først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Hulio 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. 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). Hulio virker ved å redusere denne betennelsen.

Hulio brukes til å behandle

- voksne med ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker bakre del av øyet
- barn og ungdom fra 2 til 17 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker fremre del av øyet (regnbuehinnebetennelse).

2. Hva du må vite før du bruker Hulio

Bruk ikke Hulio

- 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 (se “Advarsler og forsiktighetsregler”). Det er viktig at du informerer legen dersom du har symptomer på infeksjon, som for eksempel feber, sår, tretthet, problemer med tennene.
- dersom du har moderat til alvorlig hjertesvikt. Det er viktig at du forteller legen hvis du har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom (se “Advarsler og forsiktighetsregler”).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen din eller apotek før Hulio brukes.

Allergisk reaksjon

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

Infeksjon

- Dersom du har en infeksjon, deriblant langtids infeksjon eller en infeksjon i en del av kroppen (for eksempel leggsår) må du snakke med legen før du begynner å bruke Hulio. Kontakt lege hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Hulio. Denne risikoen kan være større hvis din lungefunksjon er nedsatt. Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterie, eller andre uvanlige infeksjoner og blodforgiftning som i sjeldne tilfeller kan 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 Hulio midlertidig.

Tuberkulose

- Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med Hulio, kommer legen til å undersøke om du har tegn eller symptomer på tuberkulose før Hulio-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 dersom du har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om du har mottatt forebyggende behandling mot tuberkulose. Dersom symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, sløvhets, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen, må du fortelle legen om det straks.

Reiserelatert/tilbakevendende infeksjon

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

Hepatitt B-virus

- Gi beskjed til legen din dersom du er bærer av hepatitt B-virus (HBV), dersom du har aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror du kan være utsatt for å få HBV. Legen vil teste deg for HBV. Adalimumab kan reaktivere HBV-infeksjon hos personer som er bærere av dette viruset. I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis du tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV-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 Hulio. Du og legen bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens du blir behandlet med Hulio. Det er viktig at du forteller legen din dersom du får symptomer på infeksjoner, for eksempel feber, sår, tretthet eller tannproblemer.

Operasjon eller tannbehandling

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

Demyeliniserende sykdom

- Dersom du har eller utvikler en demyeliniserende sykdom (en sykdom som rammer det isolerende laget rundt nervene), slik som multippel sklerose, vil legen avgjøre om du kan bruke eller fortsette å bruke Hulio. 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

- Enkelte vaksiner inneholder levende, men svekkede former av sykdomsfremkallende bakterier eller virus, og disse vaksinene bør ikke tas under behandling med Hulio.
- Rådfør deg med barnets lege før barnet ditt får vaksiner.
- Det anbefales at barn, hvis mulig, får alle planlagte vaksinasjoner i henhold til alderen sin før behandling med Hulio startes.
- Hvis du ble behandlet med Hulio under graviditet, kan spedbarnet ha større risiko for å få en infeksjon inntil fem måneder etter siste dose som du mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller spedbarnets leger og annet helsepersonell om din bruk av Hulio under graviditeten, slik at de kan vurdere når spedbarnet burde vaksineres.

Hjertesvikt

- Det er viktig at du orienterer legen om du har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom. Dersom du har lett hjertesvikt og behandles med Hulio, skal hjertestatusen din overvåkes nøye av legen. Hvis du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (f.eks. tungpustethet eller hovne føtter), skal du kontakte lege umiddelbart.

Feber, blåmerker, blødning eller blekhet

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

Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og voksne som får adalimumab eller andre TNF 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 blodceller og beinmarg). Hvis du tar Hulio, kan risikoen for å få lymfom, leukemi eller andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man sett en spesiell og alvorlig type lymfom hos pasienter som bruker adalimumab. Noen av disse pasientene ble også behandlet med legemidlene azatioprin eller merkaptopurin. Informer lege dersom du tar azatioprin eller merkaptopurin sammen med Hulio.
- I tillegg har tilfeller av ikke-melanom hudkreft blitt meldt hos pasienter som får adalimumab. Fortell legen hvis nye områder med skadet hud viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende merker eller områder med skadet hud 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 storrrøyker, skal du snakke med legen din om behandling med en TNF α -blokker passer for deg.

Autoimmun sykdom

- I sjeldne tilfeller kan behandling med adalimumab 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 Hulio til barn under 2 år med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og kronisk ikke-infeksiøs uveitt.
- Ikke gi Hulio til barn under 6 år med entesittrelatert artritt og Crohns sykdom.
- Ikke gi Hulio til barn under 4 år med plakkpsoriasis.
- Ikke gi Hulio til barn under 12 år med hidrosadenitt.
- Ikke bruk 40 mg ferdigfylt sprøyte dersom andre doseringer enn 40 mg er anbefalt.

Andre legemidler og Hulio

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

Du må ikke ta Hulio sammen med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept. Kombinasjonen av Hulio og anakinra eller abatacept er ikke anbefalt, basert på en mulig økt risiko for infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner eller andre potensielle legemiddelinteraksjoner. Hvis du har spørsmål, kontakt lege.

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

Graviditet og amming

- Du bør vurdere å bruke sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette bruken i minst 5 måneder etter siste injeksjon med Hulio.
- Rådfør deg med legen din før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Hulio 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.
- Hulio kan brukes under amming.
- Dersom du bruker Hulio under graviditet, kan spedbarnet ditt ha en høyere risiko for å få en infeksjon.
- Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet og annet helsepersonell om ditt barns bruk av Hulio under graviditeten før spedbarnet vaksineres. For mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler».

Kjøring og bruk av maskiner

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

Hulio inneholder natrium, sorbitol og polysorbat 80

Hver ferdigfylte sprøyte med Hulio inneholder 38,2 mg sorbitol. Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis legen din har fortalt deg (eller barnet ditt) at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, eller du har fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, som gjør at du ikke kan bryte ned fruktose, må du snakke med legen din før du (eller barnet ditt) tar eller mottar dette legemidlet.

Dette legemidlet mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ferdigfylte sprøyte, og er så godt som “natriumfritt”.

Dette legemidlet inneholder 0,8 mg polysorbat 80 i hver 40 mg ferdigfylte sprøyte, som tilsvarer 1,0 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Hulio

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik lege eller apotek har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Legen kan forskrive en annen styrke av Hulio dersom du trenger en annen dose.

Voksne med revmatoid artritt, psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom eller aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Den vanlige dosen for voksne med disse tilstandene er 40 mg adalimumab annenhver uke som en enkeltdose.

Ved revmatoid artritt fortsetter behandlingen med metotreksat mens du bruker Hulio. Hvis legen vurderer at metotreksat ikke er egnet, kan Hulio gis alene.

Hvis du har revmatoid artritt og ikke får behandling med metotreksat mens du behandles med Hulio, kan legen bestemme å gi deg 40 mg adalimumab hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Barn og ungdom med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Barn og ungdom fra 2 til 17 år som veier 10 kg til under 30 kg:
Anbefalt dose med Hulio er 20 mg annenhver uke.

Barn og ungdom fra 2 til 17 år som veier 30 kg eller mer:
Anbefalt dose med Hulio er 40 mg annenhver uke.

Barn og ungdom med entesittrelatert artritt

Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg:
Anbefalt dose med Hulio er 20 mg annenhver uke.

Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier 30 kg eller mer:
Anbefalt dose med Hulio er 40 mg annenhver uke.

Voksne med psoriasis

Den vanlige dosen for voksne pasienter med psoriasis er en startdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av Hulio så lenge som legen har gitt beskjed om. Legen kan øke doseringshyppigheten til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom denne dosen ikke fungerer godt nok.

Barn og ungdom med plakkpsoriasis

Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg:
Den anbefalte dosen av Hulio er en dose på 20 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg én uke senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.

Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer:
Den anbefalte dosen av Hulio er en dose på 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 40 mg én uke senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.

Voksne med hidrosadenitt

Den vanlige doseringen for hidrosadenitt er en dose på 160 mg ved oppstart (som fire 40 mg injeksjoner gitt på en dag eller to 40 mg injeksjoner gitt daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av en dose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner gitt på en dag) to uker senere. Etter ytterligere to uker, fortsettes det med en dosering på 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke, som forskrevet av legen. Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.

Ungdom med hidrosadenitt fra 12 til 17 år, som veier minst 30 kg

Den anbefalte dosen av Hulio er en dose på 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner gitt på en dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra en uke senere. Ditt barns lege kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke hvis denne dosen ikke virker godt nok.

Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.

Voksne med Crohns sykdom

Den vanlige doseringen for Crohns sykdom er 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner gitt på en dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner gitt på en dag eller to 40 mg injeksjoner gitt daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg to uker senere, og deretter 40 mg annenhver uke. Legen kan øke doseringshyppigheten til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke hvis denne dosen ikke fungerer godt nok.

Barn eller ungdom med Crohns sykdom

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

Den vanlige doseringen er 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen forskrive en oppstartsdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.

Deretter er vanlig dosering 20 mg annenhver uke. Legen kan øke doseringshyppigheten til 20 mg hver uke hvis denne dosen ikke fungerer godt nok.

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

Den vanlige doseringen er 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner gitt på en dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner gitt på en dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner gitt på en dag) to uker senere.

Deretter er vanlig dosering 40 mg annenhver uke. Legen kan øke doseringshyppigheten til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke hvis denne dosen ikke fungerer godt nok.

Pasienter som behøver en lavere dose enn 40 mg skal bruke Hulio 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte eller Hulio 40 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass.

Voksne med ulcerøs kolitt

Den vanlige Hulio dosen for voksne pasienter med ulcerøs kolitt er 160 mg ved oppstart (som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller som to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner gitt på en dag) to uker senere, og deretter 40 mg annenhver uke. Legen kan øke doseringshyppigheten til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke hvis denne dosen ikke virker godt nok.

Barn og ungdom med ulcerøs kolitt

Barn og ungdom fra 6 år som veier under 40 kg

Den vanlige dosen av Hulio er 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg (som én 40 mg injeksjon) to uker senere. Deretter er den vanlige dosen 40 mg annenhver uke.

Pasienter som fyller 18 år mens de får 40 mg annenhver uke, bør fortsette med den foreskrevne dosen.

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

Den vanlige dosen av Hulio er 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er den vanlige dosen 80 mg annenhver uke.

Pasienter som fyller 18 år mens de får 80 mg annenhver uke, bør fortsette med den foreskrevne dosen.

Voksne med ikke-infeksiøs uveitt som påvirker bakre del av øyet

Den vanlige dosen for voksne pasienter med ikke-infeksiøs uveitt er en startdose på 80 mg (som to injeksjoner gitt på en dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter én uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av Hulio så lenge som legen har gitt beskjed om det.

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

Barn og ungdom med kronisk ikke-infeksiøs uveitt

Barn og ungdom fra 2 til 17 år som veier under 30 kg:

Den vanlige dosen av Hulio er 20 mg annenhver uke sammen med metotreksat.

Legen til barnet ditt kan også forskrive en startdose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den anbefalte vanlige dosen.

Barn og ungdom fra 2 til 17 år som veier 30 kg eller mer:

Den vanlige dosen av Hulio er 40 mg annenhver uke sammen med metotreksat.

Legen til barnet ditt kan også forskrive en startdose på 80 mg (som to injeksjoner gitt på en dag) som skal gis én uke før oppstart av den anbefalte vanlige dosen.

Hulio 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte eller Hulio 40 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass (fås på apoteket), er tilgjengelige for pasienter som har fått foreskrevet en dose på mindre enn 40 mg.

Metode og administrasjonsmåte

Hulio gis ved injeksjon under huden (subkutan bruk).

For instruksjoner vedrørende hvordan du injiserer Hulio, se Bruksanvisning.

Dersom du tar for mye av Hulio

Dersom du ved et uhell injiserer Hulio oftere enn du skal, oppsøk lege eller apotek og fortell at du har tatt mer enn foreskrevet. Ta alltid med deg ytterpakningen til legemidlet, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Hulio

Dersom du har glemt å ta Hulio, 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 Hulio

Beslutningen om å avbryte behandling med Hulio bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake hvis behandlingen avsluttes.

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 umiddelbar behandling.

Bivirkninger kan oppstå 4 måneder eller senere etter siste injeksjon med Hulio.

Oppsøk umiddelbart legehjelp, dersom du utvikler noen av følgende tegn på allergisk reaksjon eller hjertesvikt:

- alvorlig utslett, elveblest,
- hovent ansikt, hender eller føtter,
- puste- eller svelgebesvær,
- tungpusthet ved fysisk aktivitet eller når barnet ligger, eller hovne føtter,
- blekhet, svimmelhet, vedvarende feber, får lett blåmerker eller blødninger.

Gi beskjed til legen så raskt som mulig dersom du merker noe av dette:

- tegn og symptomer på infeksjon, 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.

Tegnene og symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkningene nedenfor, som er sett med adalimumab.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødhet eller kløe),
- luftveisinfeksjoner (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, halsbetennelse, lungebetennelse),
- unormale blodprøvesvar,
- hodepine,
- smerter i nedre del av magen,
- kvalme og oppkast,
- utslett,
- smerter i muskler og skjelett.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- alvorlige infeksjoner (inkludert tuberkulose, blodforgiftning og influensa),
- tarminfeksjoner (gastroenteritt),
- hudinfeksjoner (inkl. cellulitt og helvetesild),
- øreinfeksjoner,
- infeksjoner i munnen (inkl. tanninfeksjoner og forkjølelsessår),
- underlivsinfeksjoner,
- urinveisinfeksjon,

- soppinfeksjoner,
- leddinfeksjoner,
- godartede tumorer,
- hudkreft,
- milde allergiske reaksjoner (inkludert sesongallergi),
- dehydrering,
- humørsvingninger (inkludert depresjon),
- angst,
- søvnvansker,
- sanseforstyrrelser som kribling, prikking eller nummenhet,
- migrene,
- kompresjon av nerverot (inkl. smerte i korsrygg og ben),
- synsforstyrrelser,
- betennelse i øye/øyelokk og opphovnet øye,
- svimmelhet (vertigo),
- følelse av at hjertet slår raskt,
- høyt blodtrykk,
- rødme,
- hematom (ansamling av blod utenfor blodkarene),
- hoste,
- astma,
- tungpusthet,
- blødning i fordøyelsessystemet,
- dårlig fordøyelse, oppblåsthet, halsbrann,
- sure oppstøt,
- Sjøgrens syndrom (inkl. tørre øyne og tørr munn),
- blåmerker,
- kløende utslett,
- kløe, hudbetennelse (inkludert eksem),
- sprekker i finger- og tånegler,
- økt svetting,
- hårtap,
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis (rød, flassende hud),
- muskelkramper,
- blod i urin,
- nyreproblemer,
- brystmerter,
- ødem (oppsvulming),
- feber,
- reduksjon i blodplattetall. Noe som øker risikoen for blødning og blåmerker,
- langsom tilheling av sår.

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

- opportunistiske infeksjoner (som omfatter tuberkulose og andre infeksjoner som oppstår når motstanden mot sykdom er svekket),
- nevrologiske infeksjoner (inkl. viral meningitt)
- øyeinfeksjoner,
- bakterieinfeksjoner,
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen),
- melanom,
- lymfom (kreft i lymfesystemet),
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som en tilstand kalt sarkoidose),
- vaskulitt (betennelse i blodårene),

- skjelving (tremor),
- nevropati (skade på nerver),
- slag,
- hørseltap, øresus,
- følelse av at hjertet slår uregelmessig,
- lungesykdom som forårsaker kortpustethet (inkludert betennelse),
- blodpropp i en blodåre i lungene (lungeemboli),
- unormal ansamling av væske i lungesekken,
- betennelse i bukspyttkjertelen,
- svelgeproblemer,
- betennelse i galleblære, gallestein,
- fettlever (oppsamling av fett i leverceller),
- nattesvette,
- arrdannelse,
- unormalt muskeltap,
- systemisk lupus erythematosus (inkludert betennelser i hud, hjerte, lunge, ledd og andre organer),
- søvnforstyrrelser,
- impotens,
- betennelser.

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- leukemi (kreft som påvirker blod og beinmarg),
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk,
- multipel sklerose,
- nerveforstyrrelser (slik som betennelse i synsnerven og Guillain-Barré syndrom, en tilstand som kan forårsake muskelsvakhet, unormale sanseinntrykk, prikking i armene og overkroppen),
- hjerteinfarkt (hjertet slutter å pumpe),
- lungefibrose (arrdannelse i lungene),
- hull/rift i tarmen,
- hepatitt (leverbetennelse),
- reaktivering av hepatitt B,
- autoimmun hepatitt (betennelse i leveren forårsaket av kroppens egen immunsykdom),
- kutan vaskulitt (betennelse i blodkarene i huden),
- Stevens-Johnson syndrom,
- ansiktsødem (oppsvulming i ansiktet) assosiert med allergiske reaksjoner
- hudutslett med betennelse,
- lupuslignende syndrom,
- angioødem (lokal oppsvulming av huden),
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett).

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data)

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft),
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft),
- leversvikt,
- forverret hudutslett med muskelsvakhet,
- Kaposi sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 8. Kaposi sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden.
- vektøkning (for de fleste pasientene var vektøkningen liten).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale

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

5. Hvordan du oppbevarer Hulio

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

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

Alternativ oppbevaring:

Ved behov (f.eks. når du er på reise) kan en enkelt Hulio ferdigfylt sprøyte oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) for en periode på maksimalt 8 uker – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur **må sprøyten brukes innen 8 uker eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet.

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Hulio

- Virkestoff er adalimumab.
- Andre innholdsstoffer er mononatriumglutamat, sorbitol (E 420), metionin, polysorbat 80, saltsyre (til pH-justering), vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 – “Hulio inneholder natrium, sorbitol og polysorbat 80”).

Hvordan Hulio ser ut og innholdet i pakningen

Hulio 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte er tilgjengelig som steril oppløsning av 40 mg adalimumab oppløst i 0,8 ml klar eller lett opaliserende, fargeløs til blek brungul oppløsning.

Hulio ferdigfylt sprøyte består av en plastsprøyte med en propp og en nål med beskyttelseshette. Hver pakning inneholder 1, 2, 4 eller 6 ferdigfylt(e) sprøyte(r) med 2, 2, 4 eller 6 injeksjonstørk. Hver pakning inneholder 1, 2, 4 eller 6 ferdigfylte sprøyter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Hulio er også tilgjengelig som hetteglass for bruk til barn eller som ferdigfylt penn.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Irland D13 R20R

Tilvirker

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irland

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
I.K.E
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH

Sími: +345 800 4316

Tel: 0080008250910

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

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>.

Bruksanvisning

Les instruksjonene nøye og følg dem trinn for trinn.

Lege, sykepleier eller annet helsepersonell vil vise deg hvordan du tilbereder en injeksjon og hvordan du skal sette en injeksjon med Hulio ferdigfylte sprøyte. Spør lege eller sykepleier dersom det er noe du ikke forstår.

Du skal ikke forsøke å sette en injeksjon på deg selv før du er sikker på at du forstår hvordan du skal klargjøre og sette injeksjonen. Etter nødvendig opplæring kan du sette injeksjonen selv eller så kan en annen person, f.eks. et familiemedlem eller en annen omsorgsperson sette den.

Hvert ferdigfylte sprøyte er til engangsbruk og inneholder en dose med 40 mg adalimumab.

Hulio skal ikke blandes med andre legemidler.

Som hjelp for å huske hvilken dag du skal sette en injeksjon med Hulio, kan det være nyttig å notere disse dagene i en kalender eller dagbok.

Før du begynner

Finn et egnet stille område med godt lys som har en ren, plan arbeidsflate, og plasser alt utstyr du trenger for å sette eller få satt en injeksjon der.

Utstyr du trenger:

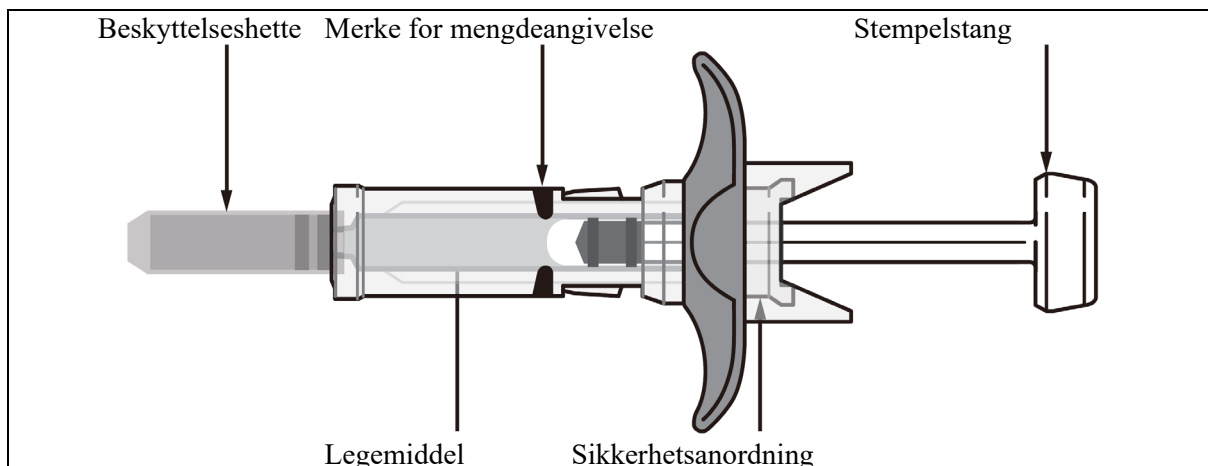
- 1 ferdigfylt sprøyte
- 1 injeksjonstørk (ikke inkluder i pakningen med Hulio)
- 1 beholder for skjærende/stikkende avfall (ikke inkludert i pakningen med Hulio)
- 1 kompress eller bomulldott (ikke inkludert i pakningen med Hulio)

Dersom du ikke har alt utstyr du trenger, rådfør deg med sykepleier eller apotek.

Klargjøring av ferdigfylt sprøyte

De ferdigfylte sprøytene skal oppbevares i kjøleskap (ved 2 °C til 8 °C).

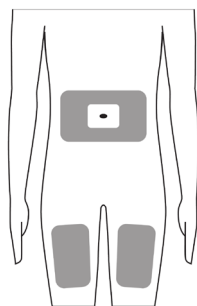
- Ta den ferdigfylte sprøyten ut av kjøleskapet minst 30 minutter før injeksjonen, slik at oppløsningen når romtemperatur.
 - IKKE bruk varmekilder slik som mikrobølgeovn eller varmt vann for å varme opp sprøyten.
 - IKKE legg sprøyten tilbake i kjøleskapet etter at den har nådd romtemperatur.
- Kontroller utløpsdatoen på sprøyten.
 - IKKE bruk sprøyten etter angitt utløpsdato.
- Kontroller sprøyten og påse at oppløsningen er i nærheten av merket for mengdeangivelse (kan hende du må riste forsiktig på sprøyten for å se væsken) og at oppløsningen er klar, fargeløs og fri for partikler.
 - IKKE bruk sprøyten dersom oppløsningen ikke er i nærheten av merket for mengdeangivelse.
 - IKKE bruk sprøyten dersom oppløsningen er blakket, misfarget eller inneholder partikler.



Trinnvis beskrivelse av hvordan en injeksjon settes

Følg trinnene nøye hver gang du skal sette en injeksjon med Hulo ferdigfylte sprøyte:

Trinn 1-Valg og forberedelse av injeksjonsstedet



mage eller lår

Hulo ferdigfylte sprøyte er til subkutan injeksjon. Injeksjonen skal settes i mageregionen eller i låret.

Injeksjonsstedet skal varieres og endres for hver injeksjon, minst 3 cm avstand fra forrige injeksjonssted.

Ved injeksjon i mageregionen, bør injeksjonsstedet være minst 5 cm avstand fra navlen.

- IKKE injiser der huden er rød, hard, har blåmerker eller er øm.
- IKKE injiser der det er arr eller strekkmerker.
- Dersom du har psoriasis, IKKE injiser der det er hevet tykk, rød eller avskallet hud eller skader.
- IKKE injiser gjennom tøyet. Trekk opp tøy som dekker over injeksjonsstedet.

Trinn 2-Vask hendene

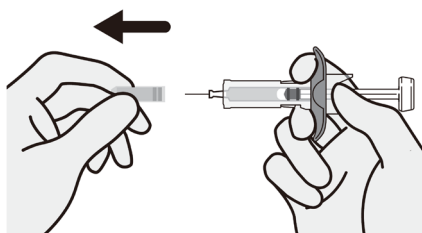
Vask hendene dine med såpe og vann.

Trinn 3-Klargjør injeksjonsstedet

Vask huden på det valgte injeksjonsstedet med et injeksjonstørk.

- Vent til huden har lufttørket, ikke blås det tørt.
- IKKE berør injeksjonsstedet igjen før injeksjonen settes

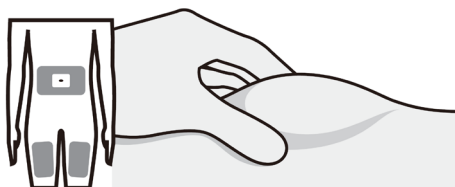
Trinn 4-Ta beskyttelseshetten av sprøyten



Dra beskyttelseshetten rett av sprøyten. Noen dråper med oppløsning kan komme ut av nålespissen, dette er normalt. Det er også vanlig å se luftboble(r).

- IKKE fjern beskyttelseshetten før du er klar for å sette en injeksjon.
- IKKE vri eller bøy beskyttelseshetten når du fjerner den, det kan skade nålen.
- IKKE, ved noe tidspunkt, berør eller dra i stempelstangen.
- IKKE sett beskyttelseshetten tilbake på sprøyten igjen eller berør nålen med fingrene. Ikke la nålen komme i kontakt med noe.
- IKKE fjern eventuelle luftboble(r)
- IKKE bruk sprøyten hvis du har mistet den ned på et hardt underlag etter at du har fjernet beskyttelseshetten.

Trinn 5-Ta tak i injeksjonsstedet



Ta tak i den rengjorte huden for å fremheve området og hold fast.

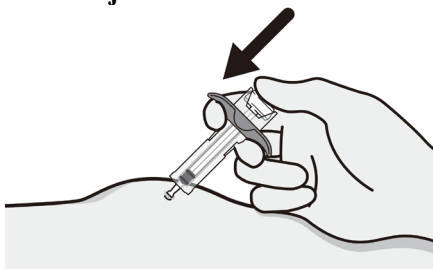
Trinn 6-Sett injeksjonen



Hold sprøyten i 45-graders vinkel mot injeksjonsstedet. Stikk hele nålen ned i huden med en rask, kortvarig bevegelse.

Påse at nålen plasseres slik at du ikke injiserer oppløsningen i fingrene dine som holder tak i injeksjonsstedet.

Trinn 7-Injiser Hulo



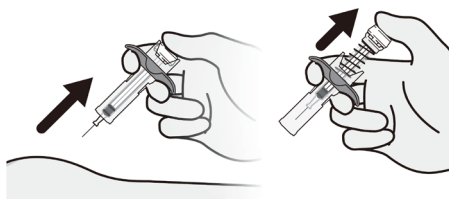
Etter at nålen er stukket helt ned i huden, kan du slippe taket i hudfolden.

Trykk stempelstangen sakte inn til **alt legemiddel er injisert** og sprøyten er tom.

- Dersom stempelstangen ikke er trykket helt ned vil ikke sikkerhetsanordningen som skal dekke nålen etterpå aktiveres.
- IKKE beveg på, vri eller roter sprøyten under injeksjonen.

Trinn 8-Fullfør injeksjon, fjern sprøyten

Fjern sprøyten fra injeksjonsstedet med den samme vinkelen som ble brukt ved injeksjonen og ta tommelen vekk fra stempelstangen.



Hver ferdigfylte sprøyte har en sikkerhetsanordning, denne vil aktiveres og dekke nålen etter at sprøytstempelet er trykket helt ned. Dersom sikkerhetsanordningen ikke aktiveres og ikke dekker

nålen, kast den brukte sprøyten forsiktig i en beholder for skjærende/stikkende avfall for å unngå skade.

Hvis det oppstår en liten blødning på injeksjonsstedet etter injeksjonen, trykk en kompress eller bomullsdott mot injeksjonsstedet i noen sekunder. IKKE gni på injeksjonsstedet. Hvis nødvendig kan du sette et plaster på injeksjonsstedet.

Trinn 9-Avhending av sprøyte og nål

Kast den brukte sprøyten og beskyttelseshetten i en beholder for skjærende/stikkende avfall.

Rådfør deg med helsepersonell om hvordan du skal kaste en full beholder for skjærende/stikkende avfall.

- IKKE bruk sprøyten igjen.
- IKKE sett beskyttelseshetten tilbake på nålen.
- IKKE kast beholderen med skjærende/stikkende avfall i ditt vanlige husholdningsavfall.
- IKKE resirkuler beholderen for skjærende/stikkende avfall.
- Beholder for skjærende/stikkende avfall oppbevares utilgjengelig for barn.



Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Hulio 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn adalimumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen din vil også gi deg et pasientkort, som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før du får Hulio og under behandling med Hulio. Ha dette pasientkortet på deg under behandlingen, og i inntil 4 måneder etter din siste injeksjon med Hulio.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

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

1. Hva Hulio er og hva det brukes mot

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

Hulio brukes til å behandle følgende betennelsessykdommer:

- 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 hos voksne og barn.

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

Målet til adalimumab er et annet protein som kalles tumornekrosefaktor (TNF α), som er involvert i immunsystemet (kroppens forsvarssystem), foreligger i økte nivåer i betennelsessykdommene som er listet ovenfor. Ved å feste seg til TNF α , senker Hulio betennelsesprosessen ved disse tilstandene.

Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Hulio 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 Hulio for å behandle din revmatoide artritt.

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

Hulio kan bremse skadevirkninger av sykdommen på bindevev og ben i leddene og kan hjelpe til å forbedre fysisk funksjon.

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

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt er betennelsessykdommer i ledd som vanligvis først opptrer i barndommen.

Hulio 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 at du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Hulio for å behandle din 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 ryggstølen.

Hulio brukes til å behandle Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt hos voksne. Hvis du har Bekhterevs sykdom eller aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, vil du først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Hulio for å redusere sykdomstegn og symptomer på sykdommen din.

Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene assosiert med psoriasis.

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

Plakkpsoriasis hos voksne og barn

Plakkpsoriasis er en betennelsessykdom i huden som forårsaker røde, flassende, tørre flekker på huden dekket med sølvfarget, skjellaktig hud. Plakkpsoriasis kan også påvirke neglene, føre til smuldring, fortykkelse og løsning fra neglesengen som kan være smertefullt. Psoriasis antas å være forårsaket av problemer med kroppens immunsystem, som fører til økt produksjon av hudceller.

Hulio brukes til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne. Hulio brukes til behandling av alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 4 til 17 år, hvor legemidler til bruk på huden og lysbehandling med UV-lys ikke har virket godt nok eller ikke er egnet.

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.

Hulio brukes til å behandle hidrosadenitt hos voksne og ungdom fra 12 års alder. Hulio kan redusere antall knuter og byller, og smerten som ofte er forbundet med sykdommen. Det kan hende at du først vil få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Hulio.

Crohns sykdom hos voksne og barn

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i tarmen.

Hulio 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 Hulio for å redusere sykdomstegn og symptomer på din Crohns sykdom.

Ulcerøs kolitt hos voksne og barn

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tarmen.

Hulio brukes til å behandle ulcerøs kolitt hos voksne og barn fra 6 til 17 år. Hvis du har ulcerøs kolitt vil du først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Hulio 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. 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). Hulio virker ved å redusere denne betennelsen.

Hulio brukes til å behandle

- voksne med ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker bakre del av øyet
- barn og ungdom fra 2 til 17 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker fremre del av øyet (regnbuehinnebetennelse).

2. Hva du må vite før du bruker Hulio

Bruk ikke Hulio

- 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 (se “Advarsler og forsiktighetsregler”). Det er viktig at du informerer legen dersom du har symptomer på infeksjon, som for eksempel feber, sår, tretthet, problemer med tennene.
- dersom du har moderat til alvorlig hjertesvikt. Det er viktig at du forteller legen hvis du har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom (se “Advarsler og forsiktighetsregler”).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen din eller apotek før Hulio brukes.

Allergisk reaksjon

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

Infeksjon

- Dersom du har en infeksjon, deriblant langtids infeksjon eller infeksjon i en del av kroppen (for eksempel leggsår) må du snakke med legen før du begynner å bruke Hulio. Kontakt lege hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Hulio. Denne risikoen kan være større hvis din lungefunksjon er nedsatt. Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterie, eller andre uvanlige infeksjoner og blodforgiftning som i sjeldne tilfeller kan 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 Hulio midlertidig.

Tuberkulose

- Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med adalimumab, kommer legen til å undersøke om du har tegn eller symptomer på tuberkulose før Hulio-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 dersom du har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om du har mottatt forebyggende behandling mot tuberkulose. Dersom symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, sløvhets, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen, må du fortelle legen om det straks.

Reiserelatert/tilbakevendende infeksjon

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

Hepatitt B-virus

- Gi beskjed til legen din dersom du er bærer av hepatitt B-virus (HBV), dersom du har aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror du kan være utsatt for å få HBV. Legen vil teste deg for HBV. Adalimumab kan reaktivere HBV-infeksjon hos personer som er bærere av dette viruset. I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis du tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV-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 Hulio. Du og legen bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens du blir behandlet med Hulio. Det er viktig at du forteller legen din dersom du får symptomer på infeksjoner, for eksempel feber, sår, tretthet eller tannproblemer.

Operasjon eller tannbehandling

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

Demyeliniserende sykdom

- Dersom du har eller utvikler en demyeliniserende sykdom (en sykdom som rammer det isolerende laget rundt nervene), slik som multippel sklerose, vil legen avgjøre om du kan bruke eller fortsette å bruke Hulio. 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.

Vaksine

- Enkelte vaksiner inneholder levende, men svekkede former av sykdomsfremkallende bakterier eller virus, og disse vaksinene bør ikke tas under behandling med Hulio.
- Rådfør deg med barnets lege før barnet ditt får vaksiner.
- Det anbefales at barn, hvis mulig, får alle planlagte vaksinasjoner i henhold til alderen sin før behandling med Hulio startes.
- Hvis du ble behandlet med Hulio under graviditet, kan spedbarnet ha større risiko for å få en infeksjon inntil fem måneder etter siste dose som du mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller spedbarnets leger og annet helsepersonell om din bruk av Hulio under graviditeten, slik at de kan vurdere når spedbarnet burde vaksineres.

Hjertesvikt

- Det er viktig at du orienterer legen om du har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom. Dersom du har lett hjertesvikt og behandles med Hulio, skal hjertestatusen din overvåkes nøye av legen. Hvis du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (f.eks. tungpustethet eller hovne føtter), skal du kontakte lege umiddelbart.

Feber, blåmerker, blødning eller blekhet

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

Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og voksne som får adalimumab eller andre TNF 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 blodceller og beinmarg). Hvis du tar Hulio, kan risikoen for å få lymfom, leukemi eller 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. Informer lege dersom du tar azatioprin eller merkaptopurin sammen med Hulio.
- I tillegg har tilfeller av ikke-melanom hudkreft blitt sett hos pasienter som får adalimumab. Fortell legen hvis nye områder med skadet hud viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende merker eller områder med skadet hud 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.

Autoimmun sykdom

- I sjeldne tilfeller kan behandling med adalimumab 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 Hulio til barn under 2 år med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og kronisk ikke-infeksiøs uveitt.
- Ikke gi Hulio til barn under 6 år med entesittrelatert artritt og Crohns sykdom.
- Ikke gi Hulio til barn under 4 år med plakkpsoriasis.
- Ikke gi Hulio til barn under 12 år med hidrosadenitt.
- Ikke bruk 40 mg ferdigfylt penn dersom andre doseringer enn 40 mg er anbefalt.

Andre legemidler og Hulio

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

Du må ikke ta Hulio sammen med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept. Kombinasjonen av Hulio og anakinra eller abatacept er ikke anbefalt, basert på en mulig økt risiko for infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner eller andre potensielle legemiddelinteraksjoner. Hvis du har spørsmål, kontakt lege.

Hulio 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).

Graviditet og amming

- Du bør vurdere å bruke sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette bruken i minst 5 måneder etter siste injeksjon med Hulio.
- Rådfør deg med legen din før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Hulio 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.
- Hulio kan brukes under amming.
- Dersom du bruker Hulio under graviditet, kan spedbarnet ditt ha en høyere risiko for å få en infeksjon.
- Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet og annet helsepersonell om ditt barns bruk av Hulio under graviditeten før spedbarnet vaksineres. For mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler».

Kjøring og bruk av maskiner

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

Hulio inneholder natrium, sorbitol og polysorbat 80

Hver ferdigfylte penn med Hulio inneholder 38,2 mg sorbitol. Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis legen din har fortalt deg (eller barnet ditt) at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, eller du

har fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, som gjør at du ikke kan bryte ned fruktose, må du snakke med legen din før du (eller barnet ditt) tar eller mottar dette legemidlet.

Dette legemidlet mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ferdigfylte penn, og er så godt som “natriumfritt”.

Dette legemidlet inneholder 0,8 mg polysorbat 80 i hver 40 mg ferdigfylte penn, som tilsvarer 1,0 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Hulio

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik lege eller apotek har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Legen kan forskrive en annen styrke av Hulio dersom du trenger en annen dose.

Voksne med revmatoid artritt, psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom eller aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Den vanlige dosen for voksne med disse tilstandene er 40 mg adalimumab annenhver uke som en enkeltdose.

Ved revmatoid artritt fortsetter behandlingen med metotreksat mens du bruker Hulio. Hvis legen vurderer at metotreksat ikke er egnet, kan Hulio gis alene.

Hvis du har revmatoid artritt og ikke får behandling med metotreksat mens du behandles med Hulio, kan legen bestemme å gi deg 40 mg adalimumab hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Barn og ungdom med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Barn og ungdom fra 2 til 17 år som veier 10 kg til under 30 kg:
Anbefalt dose med Hulio er 20 mg annenhver uke.

Barn og ungdom fra 2 til 17 år som veier 30 kg eller mer:
Anbefalt dose med Hulio er 40 mg annenhver uke.

Barn og ungdom med entesittrelatert artritt

Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg:
Anbefalt dose med Hulio er 20 mg annenhver uke.

Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier 30 kg eller mer:
Anbefalt dose med Hulio er 40 mg annenhver uke.

Voksne med psoriasis

Den vanlige dosen for voksne pasienter med psoriasis er en startdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av Hulio så lenge som legen har gitt beskjed om. Legen kan øke doseringshyppigheten til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom denne dosen ikke fungerer godt nok.

Barn og ungdom med plakkpsoriasis

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

Den anbefalte dosen av Hulio er en dose på 20 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg én uke senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.

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

Den anbefalte dosen av Hulio er en dose på 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 40 mg én uke senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.

Voksne med hidrosadenitt

Den vanlige doseringen for hidrosadenitt er en dose på 160 mg ved oppstart (som fire 40 mg injeksjoner gitt på en dag eller to 40 mg injeksjoner gitt daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av en dose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner gitt på en dag) to uker senere. Etter ytterligere to uker, fortsettes det med en dosering på 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke, som forskrevet av legen.

Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.

Ungdom med hidrosadenitt (fra 12 år som veier minst 30 kg)

Den anbefalte dosen av Hulio er en dose på 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner gitt på en dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra en uke senere. Ditt barns lege kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke hvis denne dosen ikke virker godt nok.

Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.

Voksne med Crohns sykdom

Den vanlige doseringen for Crohns sykdom er 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner gitt på en dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner gitt på en dag eller to 40 mg injeksjoner gitt daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner gitt på en dag) to uker senere, og deretter 40 mg annenhver uke. Legen kan øke doseringshyppigheten til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke hvis denne dosen ikke fungerer godt nok.

Barn eller ungdom med Crohns sykdom

Barn eller ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg:

Den vanlige doseringen er 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen forskrive en oppstartsdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.

Deretter er vanlig dosering 20 mg annenhver uke. Legen kan øke doseringshyppigheten til 20 mg hver uke hvis denne dosen ikke fungerer godt nok.

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

Den vanlige doseringen er 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner gitt på en dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner gitt på en dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag) to uker senere.

Deretter er vanlig dosering 40 mg annenhver uke. Legen kan øke doseringshyppigheten til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke hvis denne dosen ikke fungerer godt nok.

Pasienter som behøver en lavere dose enn 40 mg skal bruke Hulio 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte eller Hulio 40 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass.

Voksne med ulcerøs kolitt

Den vanlige Hulio dosen for voksne pasienter med ulcerøs kolitt er 160 mg ved oppstart (som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller som to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner gitt på en dag) to uker senere, og deretter 40 mg annenhver uke. Legen kan øke doseringshyppigheten til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke hvis denne dosen ikke virker godt nok.

Barn og ungdom med ulcerøs kolitt

Barn og ungdom fra 6 år som veier under 40 kg

Den vanlige dosen av Hulio er 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg (som én 40 mg injeksjon) to uker senere. Deretter er den vanlige dosen 40 mg annenhver uke.

Pasienter som fyller 18 år mens de får 40 mg annenhver uke, bør fortsette med den foreskrevne dosen.

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

Den vanlige dosen av Hulio er 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er den vanlige dosen 80 mg annenhver uke.

Pasienter som fyller 18 år mens de får 80 mg annenhver uke, bør fortsette med den foreskrevne dosen.

Voksne med ikke-infeksiøs uveitt som påvirker bakre del av øyet

Den vanlige dosen for voksne pasienter med ikke-infeksiøs uveitt er en startdose på 80 mg (som to injeksjoner gitt på en dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter én uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av Hulio så lenge som legen har gitt beskjed om det.

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

Barn og ungdom med kronisk ikke-infeksiøs uveitt

Barn og ungdom fra 2 til 17 år som veier under 30 kg:

Den vanlige dosen av Hulio er 20 mg annenhver uke sammen med metotreksat.

Legen til barnet ditt kan også forskrive en startdose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den anbefalte vanlige dosen.

Barn og ungdom fra 2 til 17 år som veier 30 kg eller mer:

Den vanlige dosen av Hulio er 40 mg annenhver uke sammen med metotreksat.

Barnets lege kan også forskrive en startdose på 80 mg som skal gis én uke før oppstart av den anbefalte vanlige dosen.

Hulio 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte eller Hulio 40 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass (fås på apoteket), er tilgjengelige for pasienter som har fått foreskrevet en dose på mindre enn 40 mg.

Metode og administrasjonsmåte

Hulio gis ved injeksjon under huden (subkutan bruk).

For instruksjoner vedrørende hvordan du injiserer Hulio, se Bruksanvisning.

Dersom du tar for mye av Hulio

Dersom du ved et uhell injiserer Hulio oftere enn du skal, oppsøk lege eller apotek og fortell at du har tatt mer enn forskrevet. Ta alltid med deg ytterpakningen til legemidlet, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Hulio

Dersom du har glemt å ta Hulio, 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 Hulio

Beslutningen om å avbryte behandling med Hulio bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake hvis behandlingen avsluttes.

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 umiddelbar behandling.

Bivirkninger kan oppstå 4 måneder eller senere etter siste injeksjon med Hulio.

Oppsøk umiddelbart legehjelp, dersom du utvikler noen av følgende tegn på allergisk reaksjon eller hjertesvikt:

- alvorlig utslett, elveblest,
- hovent ansikt, hender eller føtter,
- puste- eller svelgebesvær,
- tungpusthet ved fysisk aktivitet eller når barnet ligger, eller hovne føtter,
- blekhet, svimmelhet, vedvarende feber, får lett blåmerker eller blødninger.

Gi beskjed til legen så raskt som mulig dersom du merker noe av dette:

- tegn og symptomer på infeksjon, 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.

Tegnene og symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkningene nedenfor, som er sett med adalimumab.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødhet eller kløe),
- luftveisinfeksjoner (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, halsbetennelse, lungebetennelse),
- unormale blodprøvesvar,
- hodepine,
- smerter i nedre del av magen,
- kvalme og oppkast,
- utslett,
- smerter i muskler og skjelett.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- alvorlige infeksjoner (inkludert tuberkulose, blodforgiftning og influensa),
- tarminfeksjoner (gastroenterititt),
- hudinfeksjoner (inkl. cellulitt og helvetesild),
- øreinfeksjoner,
- infeksjoner i munnen (inkl. tanninfeksjoner og forkjølelsessår),
- underlivsinfeksjoner,
- urinveisinfeksjon,
- soppinfeksjoner,
- leddinfeksjoner,
- godartede tumorer,
- hudkreft,
- milde allergiske reaksjoner (inkludert sesongallergi),
- dehydrering,
- humørsvingninger (inkludert depresjon),
- angst,
- søvnvansker,
- sanseforstyrrelser som kribling, prikking eller nummenhet,
- migrene,
- kompresjon av nerverot (inkl. smerte i korsrygg og ben),
- synsforstyrrelser,
- betennelse i øye/øyelokk og opphovnet øye,
- svimmelhet (vertigo),
- følelse av at hjertet slår raskt,
- høyt blodtrykk,
- rødme,
- hematom (ansamling av blod utenfor blodkarene),
- hoste,
- astma,
- tungpusthet,
- blødning i fordøyelsessystemet,
- dårlig fordøyelse, oppblåsthet, halsbrann,
- sure oppstøt,
- Sjøgrens syndrom (inkl. tørre øyne og tørr munn),
- blåmerker,
- kløende utslett,
- kløe, hudbetennelse (inkludert eksem),
- sprekker i finger- og tånegler,
- økt svetting,
- hårtap,
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis (rød, flassende hud),
- muskelkramper,
- blod i urin,
- nyreproblemer,
- brystmerter,
- ødem (oppsvulming),
- feber,
- reduksjon i blodplattetall. Noe som øker risikoen for blødning og blåmerker,
- langsom tilheling av sår.

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

- opportunistiske infeksjoner (som omfatter tuberkulose og andre infeksjoner som oppstår når motstanden mot sykdom er svekket),
- nevrologiske infeksjoner (inkl. viral meningitt)

- øyeinfeksjoner,
- bakterieinfeksjoner,
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen),
- melanom,
- lymfom (kreft i lymfesystemet),
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som en tilstand kalt sarkoidose),
- vaskulitt (betennelse i blodårene),
- skjelving (tremor),
- nevropati (skade på nerver),
- slag,
- hørseltap, øresus,
- følelse av at hjertet slår uregelmessig,
- lungesykdom som forårsaker kortpustethet (inkludert betennelse),
- blodpropp i en blodåre i lungene (lungeemboli),
- unormal ansamling av væske i lungesekken,
- betennelse i bukspyttkjertelen,
- svelgeproblemer,
- betennelse i galleblære, gallestein,
- fettlever (oppsamling av fett i leverceller),
- nattesvette,
- arrdannelse,
- unormalt muskeltap,
- systemisk lupus erythematosus (inkludert betennelser i hud, hjerte, lunge, ledd og andre organer),
- søvnforstyrrelser,
- impotens,
- betennelser.

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- leukemi (kreft som påvirker blod og beinmarg),
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk,
- multipel sklerose,
- nerveforstyrrelser (slik som betennelse i synsnerven og Guillain-Barré syndrom, en tilstand som kan forårsake muskelsvakhet, unormale sanseinntrykk, prikking i armene og overkroppen),
- hjerteinfarkt (hjertet slutter å pumpe),
- lungefibrose (arrdannelse i lungene),
- hull/rift i tarmen,
- hepatitt (leverbetennelse),
- reaktivering av hepatitt B,
- autoimmun hepatitt (betennelse i leveren forårsaket av kroppens egen immunsykdom),
- kutan vaskulitt (betennelse i blodkarene i huden),
- Stevens-Johnson syndrom,
- ansiktsødem (oppsvulming i ansiktet) assosiert med allergiske reaksjoner
- hudutslett med betennelse,
- lupuslignende syndrom,
- angioødem (lokal oppsvulming av huden),
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett).

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data)

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft),
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft),
- leversvikt,
- forverret hudutslett med muskelsvakhet,

- Kaposis sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 8. Kaposis sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden,
- vektøkning (for de fleste pasientene var vektøkningen liten).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Hulio

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

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

Alternativ oppbevaring:

Ved behov (f.eks. når du er på reise) kan en enkelt Hulio ferdigfylt penn oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) for en periode på maksimalt 8 uker – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur **må pennen brukes innen 8 uker eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet.

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Hulio

- Virkestoff er adalimumab.
- Andre innholdsstoffer er mononatriumglutamat, sorbitol (E 420), metionin, polysorbat 80, saltsyre (til pH-justering), vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 – “Hulio inneholder natrium, sorbitol og polysorbat 80”).

Hvordan Hulio ser ut og innholdet i pakningen

Hulio 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn er tilgjengelig som steril oppløsning av 40 mg adalimumab oppløst i 0,8 ml klar eller lett opaliserende, fargeløs til blek brungul oppløsning.

Hulio ferdigfylt penn består av en plastpenn med en propp og en nål med beskyttelseshette. Hver pakning inneholder 1, 2, 4 eller 6 ferdigfylt(e) penn(er) med 2, 2, 4 eller 6 injeksjonstørk. Hver pakning inneholder 1, 2, 4 eller 6 ferdigfylt(e) penn(er). Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Hulio er også tilgjengelig som hetteglass for bruk til barn eller som ferdigfylt sprøyte.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Irland D13 R20R

Tilvirker

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irland

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
I.K.E
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

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>.

Bruksanvisning

Les instruksjonene nøye og følg dem trinn for trinn.

Lege, sykepleier eller annet helsepersonell vil vise deg hvordan du tilbereder en injeksjon og hvordan du skal sette en injeksjon med Hulio ferdigfylte penn. Spør lege eller sykepleier dersom det er noe du ikke forstår.

Du skal ikke forsøke å sette en injeksjon på deg selv før du er sikker på at du forstår hvordan du skal klargjøre og sette injeksjonen. Etter nødvendig opplæring kan du sette injeksjonen selv eller så kan en annen person, f.eks. et familiemedlem eller en annen omsorgsperson sette den.

Hvert ferdigfylte penn er til engangsbruk og inneholder en dose med 40 mg adalimumab.

Hulio skal ikke blandes med andre legemidler.

Som hjelp for å huske hvilken dag du skal sette en injeksjon med Hulio, kan det være nyttig å notere disse dagene i en kalender eller dagbok.

Før du begynner

Finn et egnet stille område med godt lys som har en ren, plan arbeidsflate, og plasser alt utstyr du trenger for å sette eller få satt en injeksjon der.

Utstyr du trenger:

- 1 ferdigfylt penn
- 1 injeksjonstørk (ikke inkluder i pakningen med Hulio)

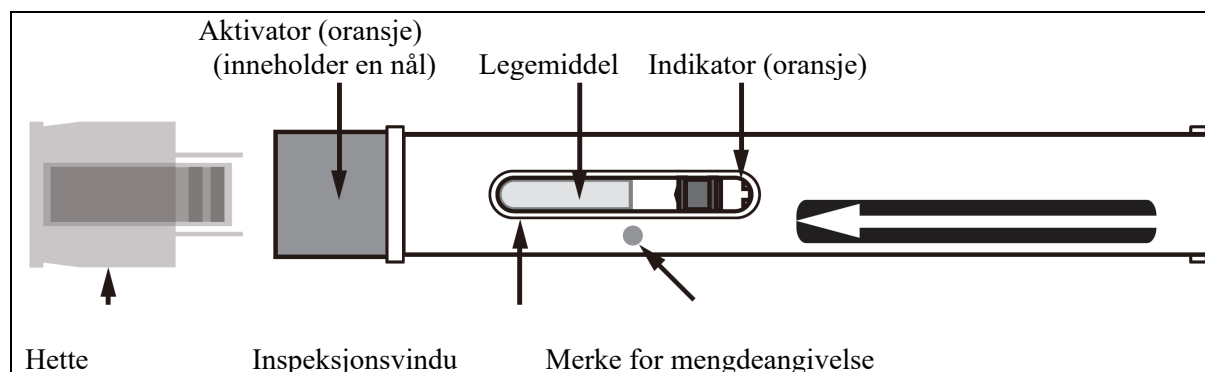
- 1 beholder for skjærende/stikkende avfall (ikke inkludert i pakningen med Hulio)
- 1 kompress eller bomullsdott (ikke inkludert i pakningen med Hulio)

Dersom du ikke har alt utstyr du trenger, rådfør deg med sykepleier eller apotek.

Klargjøring av ferdigfylt penn

De ferdigfylte pennene skal oppbevares i kjøleskap (ved 2 °C til 8 °C).

- Ta den ferdigfylte pennen ut av kjøleskapet minst 30 minutter før injeksjonen, slik at oppløsningen når romtemperatur.
 - IKKE bruk varmekilder slik som mikrobølgeovn eller varmt vann for å varme opp pennen.
 - IKKE legg pennen tilbake i kjøleskapet etter at den har nådd romtemperatur.
- Kontroller utløpsdatoen på pennen.
 - IKKE bruk pennen etter angitt utløpsdato.
- Kontroller inspeksjonsvinduet på pennen og påse at oppløsningen er i nærheten av merket for mengdeangivelse (kan hende du må riste forsiktig på pennen for å se dette) og at oppløsningen er klar, fargeløs og fri for partikler.
 - IKKE bruk pennen dersom oppløsningen ikke er i nærheten av merket for mengdeangivelse.
 - IKKE bruk pennen dersom oppløsningen er blakket, misfarget eller inneholder partikler.

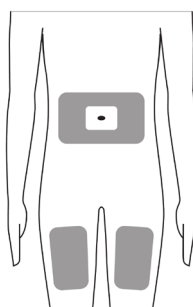


Trinnvis beskrivelse av hvordan en injeksjon settes

Følg trinnene nøye hver gang du skal sette en injeksjon med Hulio ferdigfylte penn:

Trinn 1-Valg og forberedelse av injeksjonsstedet

Hulio ferdigfylte penn er til subkutan injeksjon. Injeksjonen skal settes i mageregionen eller i låret.



mage eller lår

Injeksjonsstedet skal varieres og endres for hver injeksjon, minst 3 cm avstand fra forrige injeksjonssted.

Ved injeksjon i mageregionen, bør injeksjonsstedet være minst 5 cm avstand fra navlen.

- IKKE injiser der huden er rød, hard, har blåmerker eller er øm.
- IKKE injiser der det er arr eller strekkmerker.
- Dersom du har psoriasis, IKKE injiser der det er hevet tykk, rød eller avskallet hud eller skader.
- IKKE injiser gjennom tøyet. Trekk opp tøy som dekker over injeksjonsstedet.

Trinn 2-Vask hendene

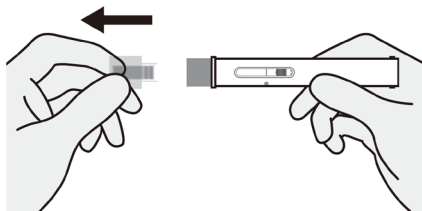
Vask hendene dine med såpe og vann.

Trinn 3-Klargjør injeksjonsstedet

Vask huden på det valgte injeksjonsstedet med et injeksjonstørk.

- Vent til huden har lufttørket, ikke blås det tørt.
- IKKE berør injeksjonsstedet igjen før injeksjonen settes.

Trinn 4-Ta hetten av pennen



Dra hetten rett av pennen. Noen dråper med oppløsning kan komme ut av nålespissen, dette er normalt. Det er også vanlig å se luftboble(r).

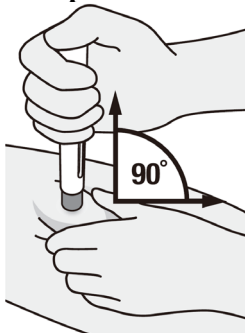
- IKKE fjern hetten før du er klar for å sette en injeksjon.
- Dra hetten rett av pennen. IKKE vri på hetten.
- IKKE sett hetten tilbake på pennen igjen eller berør nålen med fingrene. Ikke la nålen komme i kontakt med noe.
- IKKE berør den oransje aktivatoren med fingrene (dette er området hvor nålen vil stikke ut).
- IKKE bruk pennen hvis har falt på et hardt underlag. Komponentene i pennen kan da være ødelagt.
- IKKE bruk pennen dersom hetten mangler eller den ikke sitter godt festet til pennen.

Trinn 5-Ta tak i injeksjonsstedet



Ta tak i den rengjorte huden for å fremheve området og hold fast.

Trinn 6-Plasser pennen



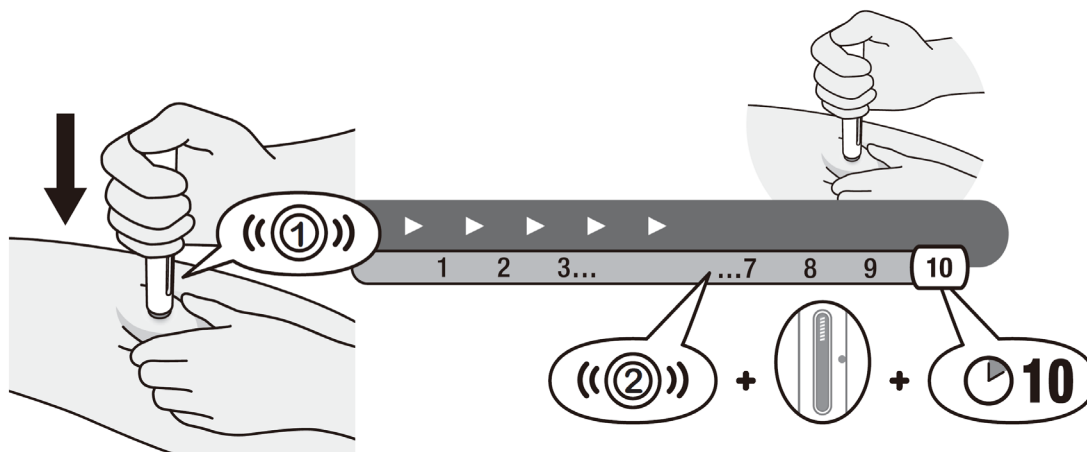
Plasser enden av pennen med den oransje aktivatoren mot injeksjonsstedet.

Hold pennen i 90-graders vinkel mot injeksjonsstedet slik at inspeksjonsvinduet er synlig for deg.

Påse at pennen plasseres slik at du ikke injiserer i fingrene dine som holder tak i injeksjonsstedet.

Trinn 7-Igangsette injeksjonen

Trinn 8-Hold pennen mot huden til 2. klikk og vent 10 sekunder



Trinn 7

Trinn 8

Press pennen mot injeksjonsstedet for å aktivere den oransje aktivatoren og sette injeksjonen.

Fortsett å holde pennen mot huden etter du hører det første klikket. Det første klikket betyr at injeksjonen er igangsatt.

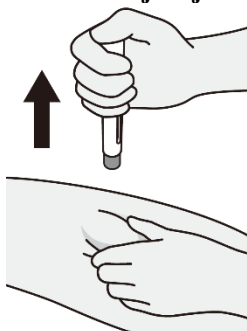
I inspeksjonsvinduet vil den oransje indikatoren bevege seg å vise fremdriften av injeksjonen.

- IKKE beveg, vri eller roter pennen under injeksjonen.

Fortsett å holde pennen mot injeksjonsstedet inntil ett eller alle av følgende alternativer er fullført:

- 2. klikk høres,
- 10 sekunder har gått,
- Den orange indikatoren har sluttet å bevege seg og blokkerer hele inspeksjonsvinduet.

Trinn 9-Fullfør injeksjonen – fjern pennen



Fjern pennen rett opp fra injeksjonsstedet.

Hvis det oppstår en liten blødning på injeksjonsstedet etter injeksjonen, trykk en kompress eller bomullsdott mot injeksjonsstedet i noen sekunder. IKKE gni på injeksjonsstedet. Hvis nødvendig kan du sette et plaster på injeksjonsstedet.

Trinn 10-Avhending av penn og hette

Kast den brukte pennen og hetten i en beholder for skjærende/stikkende avfall.

Rådfør deg med helsepersonell om hvordan du skal kaste en full beholder for skjærende/stikkende avfall.

- IKKE bruk pennen igjen.
- IKKE sett hetten tilbake på pennen igjen.
- IKKE kast beholderen med skjærende/stikkende avfall i ditt vanlige husholdningsavfall.
- IKKE resirkuler beholderen for skjærende/stikkende avfall.
- Beholder for skjærende/stikkende avfall oppbevares utilgjengelig for barn.

