

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Humira 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver 0,2 ml endose ferdigfylt sprøyte inneholder 20 mg adalimumab.

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)

Klar, fargeløs oppløsning.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

#### Juvenil idiopatisk artritt

##### *Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt*

Humira 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). Humira 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). Humira er ikke studert hos pasienter under 2 år.

##### *Entesittrelatert artritt*

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

#### Pediatrisk plakkpsoriasis

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

#### Pediatrisk Crohns sykdom

Humira 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

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

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

Under behandling med Humira 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 Humira til pasienter over 2 år med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt er basert på kroppsvekt (tabell 1). Humira administreres som subkutan injeksjon annenhver uke.

**Tabell 1. Humiradosering for pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt**

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

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

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

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

#### *Entesittrelatert artritt*

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

**Tabell 2. Humiradosering for pasienter med entesittrelatert artritt**

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

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

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

#### *Pediatrisk plakkpsoriasis*

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

**Tabell 3. Humiradosering for pediatriske pasienter med plakkpsoriasis**

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

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

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

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

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

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

#### *Pediatrisk Crohns sykdom*

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

**Tabell 4. Humiradosering for pediatriske pasienter med Crohns sykdom**

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

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

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

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

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

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

#### *Pediatrisk uveitt*

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

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

**Tabell 5. Humiradosering 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 Humira 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 Humira hos barn < 6 år (se pkt. 5.2).

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

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

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

#### Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

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

#### Administrasjonsmåte

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

Humira er tilgjengelig i andre styrker og formuleringer.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

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

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

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Sporbarhet

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

#### Infeksjoner

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

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

Pasienter som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandling med Humira bør overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisering. Dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis, bør behandling med Humira 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 Humira 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 Humira.

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 Humira. 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 Humira 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 Humira 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 Humira begynner, og i samsvar med lokale retningslinjer.

Bruk av anti-tuberkulose profylaksebehandling bør også vurderes før start av behandling med Humira 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 Humira til tross for tuberkulose profylaksebehandling. Noen pasienter med vellykket behandling for aktiv tuberkulose, har igjen utviklet tuberkulose under behandling med Humira.

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 Humira.

### *Andre opportunistiske infeksjoner*

Opportunistiske infeksjoner, inkludert invasive soppinfeksjoner er observert hos pasienter som behandles med Humira. 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 Humira 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 Humira, og som er kroniske bærere av viruset (dvs. overflateantigen-positive). Noen tilfeller var fatale. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av Humira-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 Humira 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. Humira bør seponeres hos pasienter som utvikler HBV-reaktivering og effektiv antiviralterapi med passende støttebehandling bør startes.

## Nevrologiske hendelser

TNF-antagonister, også Humira, 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 Humira vurderes til pasienter med tidligere eksisterende eller nylig oppståtte demyeliniserende sykdommer i det sentrale- eller perifere nervesystemet. Seponering av Humira 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 Humira og regelmessig under behandlingen, for å sjekke for pre-eksisterende eller utviklende demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet.

## Allergiske reaksjoner

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

## Immunosuppresjon

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

## Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

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

Etter markedsføring har det blitt rapportert om maligniteter, noen fatale, hos barn, ungdom og unge voksne (opptil 22 år) som ble behandlet med TNF-antagonister, inkludert adalimumab (start av behandling  $\leq$  18 år). Omtrent halvparten av tilfellene var lymfomer. Andre tilfeller representerte



forskjellige maligniteter og inkluderte sjeldne maligniteter som vanligvis er assosiert med 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 Humira 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 Humira bør vurderes nøye. Man kan ikke utelukke en risiko for å utvikle hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter som behandles med Humira (se pkt. 4.8).

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

Alle pasienter, særlig de med en tidligere omfattende immunsuppressiv behandling eller psoriasis pasienter med en tidligere PUVA-behandling bør undersøkes for tilstedeværelse av ikke-melanom hudkreft før og under behandling med Humira. 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 vurderingen 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 Humira. 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 Humira. Sponering av behandling med Humira 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 Humira er tilgjengelig.

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

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

### Autoimmun aktivitet

Behandling med Humira kan forårsake dannelse av autoimmune antistoffer. Effekten av langtidsbehandling med Humira med hensyn til utvikling av autoimmune sykdommer er ukjent. Dersom en pasient etter behandling med Humira utvikler symptomer på lupuslignende syndrom og er positiv for antistoffer mot dobbelkjedet DNA, skal videre behandling med Humira 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 Humira. Den lange halveringstiden for adalimumab bør tas med i vurderingen når det planlegges kirurgiske inngrep. En pasient som må opereres under behandling med Humira 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 Humira.

### Tynntarmobstruksjon

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

### Eldre

Forekomsten av alvorlige infeksjoner hos pasienter over 65 år (3,7 %) som ble behandlet med Humira 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.

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

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

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

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

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Kvinner i fertil alder

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

### Graviditet

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

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

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

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

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

## Amming

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

Humira kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vertigo og svekket syn kan oppstå etter administrasjon av Humira, se pkt. 4.8.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Humira er undersøkt hos 9506 pasienter i pivotale kontrollerte og åpne studier i opptil 60 måneder eller mer. Disse studiene inkluderte pasienter med nydiagnostisert og langvarig revmatoid artritt, juvenil idiopatisk artritt (polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt) og pasienter med aksial spondylartritt (Bekhterevs sykdom/ankyloserende spondylitt og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt), psoriasisartritt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, psoriasis, hidrosadenitt og uveitt. De pivotale kontrollerte studiene som inkluderer 6089 pasienter som ble behandlet med Humira 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 Humira 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 Humira. TNF-antagonister som Humira påvirker immunsystemet og bruk av dem kan påvirke kroppens forsvar mot infeksjon og kreft. Fatale og livstruende infeksjoner (inklusive sepsis, opportunistiske infeksjoner og TB), HBV-reakivering og forskjellige maligniteter (inklusive leukemi, lymfom og HSTCL) er også rapportert ved bruk av Humira.

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 organklasserensystem kolonnen.

**Tabell 6**  
**Bivirkninger**

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

|                                                         |                |                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                         | Sjeldne        | Pancytopeni                                                                                                                  |
| Forstyrrelser i immunsystemet*                          | Vanlige        | Hypersensitivitet, allergier (inkludert sesongbetenget allergi)                                                              |
|                                                         | Mindre vanlige | Sarkoidose <sup>1)</sup> , vaskulitt                                                                                         |
|                                                         | Sjeldne        | Anafylaksi <sup>1)</sup>                                                                                                     |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer            | Svært vanlige  | Lipidøkning                                                                                                                  |
|                                                         | Vanlige        | Hypokalemi, forhøyet urinsyre, unormale natriumverdier i blod, hypokalsemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering         |
| Psykiatriske lidelser                                   | Vanlige        | Humørforandringer (inkludert depresjon), angst, søvnløshet                                                                   |
| Nevrologiske sykdommer*                                 | Svært vanlige  | Hodepine                                                                                                                     |
|                                                         | Vanlige        | Parestesier (inkludert hypoestesi), migrene, kompresjon av nerverot                                                          |
|                                                         | Mindre vanlige | Cerebrovaskulær sykdom <sup>1)</sup> , tremor, neuropati                                                                     |
|                                                         | Sjeldne        | Multipel sklerose<br>Demyeliniseringsforstyrrelser (f. eks. optisk nevritt, Guillain-Barré syndrom) <sup>1)</sup>            |
| Øyesykdommer                                            | Vanlige        | Synsforstyrrelser, konjunktivitt, blefaritt, hevelse i øye                                                                   |
|                                                         | Mindre vanlige | Diplopi                                                                                                                      |
| Sykdommer i øre og labyrint                             | Vanlige        | Svimmelhet                                                                                                                   |
|                                                         | Mindre vanlige | Døvhets, øresus                                                                                                              |
| Hjertesykdommer*                                        | Vanlige        | Takykardi                                                                                                                    |
|                                                         | Mindre vanlige | Hjerteinfarkt <sup>1)</sup> , arytmier, kongestiv hjertesvikt                                                                |
|                                                         | Sjeldne        | Hjertestans                                                                                                                  |
| Karsykdommer                                            | Vanlige        | Hypertensjon, flushing, hematom                                                                                              |
|                                                         | Mindre vanlige | Aortaaneurisme, vaskulær arteriell okklusjon, tromboflebitt                                                                  |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum* | Vanlige        | Astma, dyspné, hoste                                                                                                         |
|                                                         | Mindre vanlige | Lungeemboli <sup>1)</sup> , interstitiell lungesykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom, pneumonitt, hydrothorax <sup>1)</sup> |
|                                                         | Sjeldne        | Lungefibrose <sup>1)</sup>                                                                                                   |

|                                                            |                |                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gastrointestinale sykdommer                                | Svært vanlige  | Abdominale smerter, kvalme og oppkast                                                                                                                                                                                                       |
|                                                            | Vanlige        | Gastrointestinal blødning, dyspepsi, refluksøsofagitt (GERD), Sjøgrens syndrom                                                                                                                                                              |
|                                                            | Mindre vanlige | Pankreatitt, dysfagi, ansiktsødem                                                                                                                                                                                                           |
|                                                            | Sjeldne        | Intestinal perforasjon <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                        |
| Sykdommer i lever og galleveier*                           | Svært vanlige  | Stigning i leverenzymmer                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                            | Mindre vanlige | Kolecystitt og kolelitiasis, hepatisk steatose forøyet bilirubin i blod                                                                                                                                                                     |
|                                                            | Sjeldne        | Hepatitt, reaktivering av Hepatitt B <sup>1)</sup> , autoimmun hepatitt <sup>1)</sup>                                                                                                                                                       |
|                                                            | Ikke kjent     | Leversvikt <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                    |
| Hud- og underhudssykdommer                                 | Svært vanlige  | Utslett (inkludert eksfoliativt utslett)                                                                                                                                                                                                    |
|                                                            | Vanlige        | Forverring eller nytt tilfelle av psoriasis (inkludert palmoplantar pustuløs psoriasis) <sup>1)</sup> , urtikaria, blåmerker (inkludert purpura), dermatitt (inkludert eksem), onychoclasia, hyperhidrose, alopeci <sup>1)</sup> , pruritus |
|                                                            | Mindre vanlige | Nattesvette, arrdannelse                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                            | Sjeldne        | Erythema multiforme <sup>1)</sup> , Stevens-Johnson syndrom <sup>1)</sup> , angioødem <sup>1)</sup> , kutan vaskulitt <sup>1)</sup> , lichenoid hudreaksjon <sup>1)</sup>                                                                   |
|                                                            | Ikke kjent     | Forverring av dermatomyositt symptomer <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                        |
|                                                            |                |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Sykdommer i muskler og bindevev                            | Svært vanlige  | Smerter i skjelett og muskulatur                                                                                                                                                                                                            |
|                                                            | Vanlige        | Muskelspasmer (inkludert forøyet kreatinfosfokinase i blod)                                                                                                                                                                                 |
|                                                            | Mindre vanlige | Rabdomyolyse, systemisk lupus erythematosus                                                                                                                                                                                                 |
|                                                            | Sjeldne        | Lupus-lignende syndrom <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                        |
| 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        | Brystmerter, ødem, pyreksi <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                   |                |                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   | Mindre vanlige | Inflammasjon                                                                                                                                                                                                 |
| Undersøkelser*                                                    | Vanlige        | Koagulasjons- og blødningsforstyrrelser (inkludert forlenget aktivert partiell tromboplastintid), positiv test på autoantistoff (inkludert dobbeltkjedet DNA antistoff), forhøyet laktatdehydrogenase i blod |
|                                                                   | Ikke kjent     | Økt vekt <sup>2)</sup>                                                                                                                                                                                       |
| Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer | Vanlige        | Nedsatt tilhelning                                                                                                                                                                                           |

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

\*\* inkludert åpne forlengelsesstudier

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

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

### Uveitt

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

### 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 Humira 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 Humira 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 Humira etter at infeksjonen var over.

Forekomsten av alvorlige infeksjoner var 0,04 per pasientår blant Humira-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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira hos pediatriske pasienter med kronisk plakkpsoriasis. Det ble ikke observert maligniteter hos 60 pediatriske pasienter med en eksponering på 58,4 pasientår under en Humira-studie hos pediatriske pasienter med uveitt.

Under de kontrollerte delene av pivotale kliniske studier med Humira 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 Humira *versus* 6,3 (3,4, 11,8) per 1000 pasientår blant 3444 pasienter i kontrollgruppen (gjennomsnittsvarighet for behandlingen var 4,0 måneder for Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira og 8,1 % av pasientene i kontrollgruppene angitt å ha positive verdier ved uke 24. To pasienter av de 3441 som ble behandlet med Humira 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 Humira 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 Humira og hos 1,6 % av pasientene i kontrollgruppen.

I kontrollerte fase 3 studier med Humira 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 Humira 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 Humira hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 2 til  $< 4$  år.

I kontrollerte fase 3 studier med Humira 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 Humira og hos 0,9 % av pasientene i kontrollgruppen.

I fase 3 studien med Humira hos pasienter med pediatrik Crohns sykdom som vurderte 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 Humira 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 Humira og hos 1,8 % av pasientene i kontrollgruppen.

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

I kontrollerte studier med Humira (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 Humirabehandlede og 105,0 dager hos kontrollpasientene, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 2,4 % av pasientene behandlet med Humira 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 Humira og azatioprin/6-merkaptopurin, sammenlignet med Humira alene.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

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

## 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 IC<sub>50</sub> på 0,1-0,2 nM).

## Farmakodynamiske effekter

Etter behandling med Humira, ble det hos pasienter med revmatoid artritt observert hurtig reduksjon i nivåene på akuttfase-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 Humira. Pasienter behandlet med Humira 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 Humira. Hos pasienter med Crohns sykdom ble en reduksjon i antall celler som uttrykker inflammasjonsmarkører i tykktarmen, inkludert en signifikant reduksjon i TNF $\alpha$ , observert. Endoskopiske studier i intestinal mukosa har vist slimhinnetilheling hos pasienter som ble behandlet med adalimumab.

## Klinisk effekt og sikkerhet

### *Voksne med revmatoid artritt*

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

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

RA-studie II vurderte 544 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var  $\geq 18$  år, hvor behandlingen hadde mislyktes med minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel. Doser på 20 og 40 mg Humira 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 vurderte 619 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var  $\geq 18$  år og som hadde en ineffektiv respons på metotreksat ved doser mellom 12,5 til 25 mg eller var intolerante overfor 10 mg metotreksat hver uke. I denne studien var det tre grupper. Den første fikk placebo-injeksjoner hver uke i 52 uker. Den andre fikk 20 mg Humira hver uke i 52 uker. Den tredje gruppen fikk 40 mg Humira 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 Humira/MTX annenhver uke i inntil 10 år.

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

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

RA-studie V vurderte 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 vurderte effekten av kombinasjonsbehandling Humira 40 mg annenhver uke/metotreksat, Humira 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 Humira 40 mg ble gitt annenhver uke i opptil 10 år.

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

### ACR-respons

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

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

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

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

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

<sup>c</sup> MTX = metotreksat

<sup>\*\*</sup>p < 0,01, Humira *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 Humira annenhver uke, fortsatte 114 pasienter behandling med 40 mg Humira 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

Humira 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 Humira samt standardomsorg statistisk signifikant bedre enn hos pasienter som fikk placebo samt standardomsorg ( $p < 0,001$ ).

I RA-studiene I-IV oppnådde Humira-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 Humira og metotreksat til raskere og signifikant større ACR-responser enn metotreksat monoterapi og Humira monoterapi ved uke 52, og responsene vedvarte ved uke 104 (se tabell 8).

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

| Respons                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | MTX<br>n=257 | Humira<br>n=274 | Humira/MTX<br>n=268 | p-verdi <sup>a</sup> | p-verdi <sup>b</sup> | p-verdi <sup>c</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| ACR 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |              |                 |                     |                      |                      |                      |
| Uke 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 62,6 %       | 54,4 %          | 72,8 %              | 0,013                | < 0,001              | 0,043                |
| Uke 104                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 56,0 %       | 49,3 %          | 69,4 %              | 0,002                | < 0,001              | 0,140                |
| ACR 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |              |                 |                     |                      |                      |                      |
| Uke 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 45,9 %       | 41,2 %          | 61,6 %              | < 0,001              | < 0,001              | 0,317                |
| Uke 104                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 42,8 %       | 36,9 %          | 59,0 %              | < 0,001              | < 0,001              | 0,162                |
| ACR 70                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |              |                 |                     |                      |                      |                      |
| Uke 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 27,2 %       | 25,9 %          | 45,5 %              | < 0,001              | < 0,001              | 0,656                |
| Uke 104                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 28,4 %       | 28,1 %          | 46,6 %              | < 0,001              | < 0,001              | 0,864                |
| a. p-verdien er fra den parvise sammenligningen av metotreksat monoterapi og Humira/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U testen.<br>b. p-verdien er fra den parvise sammenligningen av Humira monoterapi og Humira/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U testen.<br>c. p-verdien er fra den parvise sammenligningen av Humira 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 Humira 40 mg annenhver uke, fortsatte 170 pasienter med Humira 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 Humira/metotreksat klinisk remisjon (DAS28 (CRP) < 2,6) sammenlignet med 20,6 % av pasientene som fikk metotreksat monoterapi og 23,4 % av pasientene som fikk Humira monoterapi. Kombinasjonsbehandling med Humira/metotreksat var klinisk og statistisk bedre enn metotreksat ( $p < 0,001$ ) og Humira 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 Humira monoterapi eller Humira/metotreksat kombinasjonsbehandling, som ble inkludert i den åpne forlengelsesfasen, fullførte 171 pasienter 10 år med Humira-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 Humira 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. Humira/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 Humira 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 Humira annenhver uke ble radiografisk undersøkt etter 10 år. Blant disse viste 40 pasienter ingen progresjon på strukturell skade, definert ved forandring fra baseline i mTSS på 0,5 eller lavere.

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

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

<sup>a</sup> metotreksat

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

<sup>c</sup> Basert på rankanalyse

<sup>d</sup> Joint Space Narrowing

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

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

|                   | MTX<br>n=257<br>(95 % KI) | Humira<br>n=274<br>(95 % KI) | Humira/MTX<br>n=268<br>(95 % KI) | p-verdi <sup>a</sup> | p-verdi <sup>b</sup> | p-verdi <sup>c</sup> |
|-------------------|---------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Total Sharp Score | 5,7 (4,2-7,3)             | 3,0 (1,7-4,3)                | 1,3 (0,5-2,1)                    | < 0,001              | 0,0020               | < 0,001              |
| 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                |

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

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

<sup>c</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av Humira 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 Humira/metotreksat (henholdsvis 63,8 % og 61,2 %) sammenlignet med metotreksat monoterapi (henholdsvis 37,4 % og 33,5 %,  $p < 0,001$ ) og Humira 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, Humira monoterapi og Humira/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 Humira 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 Humira 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 Humira/metotreksat i forhold til metotreksat monoterapi og Humira 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 Humira har vært undersøkt hos voksne pasienter med kronisk plakkpsoriasis ( $\geq 10$  % BSA og PASI  $\geq 12$  eller  $\geq 10$ ), som var kandidater for systemisk behandling eller lysbehandling i randomiserte, dobbeltblinde studier. I psoriasisstudiene I og II var 73 % av pasientene tidligere behandlet med systemisk behandling eller lysbehandling. Sikkerhet og effekt av Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira *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 Humira etterfulgt av 40 mg annenhver uke (starter en uke etter den første dosen) i 16 uker. Det finnes ingen data som sammenligner Humira 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 Humira 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**

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

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

|                                               | <b>Placebo</b><br><b>N=53</b><br><b>n (%)</b> | <b>MTX</b><br><b>N=110</b><br><b>n (%)</b> | <b>Humira 40 mg</b><br><b>annenhver uke</b><br><b>N=108</b><br><b>n (%)</b> |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>≥ PASI 75</b>                              | 10 (18,9)                                     | 39 (35,5)                                  | 86 (79,6) <sup>a, b</sup>                                                   |
| <b>PASI 100</b>                               | 1 (1,9)                                       | 8 (7,3)                                    | 18 (16,7) <sup>c, d</sup>                                                   |
| <b>PGA: «Klar»/minimal</b>                    | 6 (11,3)                                      | 33 (30,0)                                  | 79 (73,1) <sup>a, b</sup>                                                   |
| <sup>a</sup> p < 0,001 Humira vs. placebo     |                                               |                                            |                                                                             |
| <sup>b</sup> p < 0,001 Humira vs. metotreksat |                                               |                                            |                                                                             |
| <sup>c</sup> p < 0,01 Humira vs. placebo      |                                               |                                            |                                                                             |
| <sup>d</sup> p < 0,05 Humira 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 Humira 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 Humira i psoriasisstudie I i 52 uker, og fortsatte med Humira 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 vurdert. 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 Humira *versus* placebo hos 72 pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakksoriasis og hånd og/eller fot psoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg Humira 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 Humira 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 Humira *versus* placebo hos 217 voksne pasienter med moderat til alvorlig neglepsoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg Humira 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 Humirabehandling 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 Humira 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<br>Placebokontrollert |                                              | Uke 26<br>Placebokontrollert |                                              | Uke 52<br>Åpen studie                    |
|-------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                                       | Placebo<br>N=108             | Humira<br>40 mg<br>annenhver<br>uke<br>N=109 | Placebo<br>N=108             | Humira<br>40 mg<br>annenhver<br>uke<br>N=109 | Humira<br>40 mg annenhver<br>uke<br>N=80 |
| $\geq$ mNAPSI 75 (%)                                  | 2,9                          | 26,0 <sup>a</sup>                            | 3,4                          | 46,6 <sup>a</sup>                            | 65,0                                     |
| PGA-F klar/minimal og<br>$\geq$ 2-grad forbedring (%) | 2,9                          | 29,7 <sup>a</sup>                            | 6,9                          | 48,9 <sup>a</sup>                            | 61,3                                     |
| Prosentvis endring i total<br>fingernegl NAPSI (%)    | -7,8                         | -44,2 <sup>a</sup>                           | -11,5                        | -56,2 <sup>a</sup>                           | -72,2                                    |
| <sup>a</sup> p < 0,001, Humira vs. placebo            |                              |                                              |                              |                                              |                                          |

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

#### *Voksen Crohns sykdom*

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

Induksjon av klinisk remisjon (definert som CDAI < 150) ble vurdert i to studier, CD-studie I (CLASSIC I) og CD-studie II (GAIN). I CD-studie I ble 299 pasienter som aldri hadde brukt TNF-antagonister randomisert til en av fire behandlingsgrupper; placebo ved uke 0 og 2, 160 mg Humira ved uke 0 og 80 mg ved uke 2, 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2, og 40 mg ved uke 0 og 20 mg ved uke 2. I CD-studie II ble 325 pasienter som hadde mistet respons eller var intolerante for infliksimab randomisert til enten 160 mg Humira 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 vurdert 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)**

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

Alle p-verdiene er parvise sammenligninger av forholdene Humira *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)**

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

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

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

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

Blant pasienter som ikke viste respons ved uke 4, oppnådde 43 % av dem som fikk vedlikeholdsdose med Humira 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 Humira 80/40 mg og Humira 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 Humira ble undersøkt hos voksne pasienter med ikke-infeksiøs intermediaær, bakre og panuveitt, eksklusive pasienter med isolert fremre uveitt, i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (UV I og II). Pasientene fikk placebo eller Humira 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 korrigerende 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 Humira.

### Klinisk respons

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

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

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

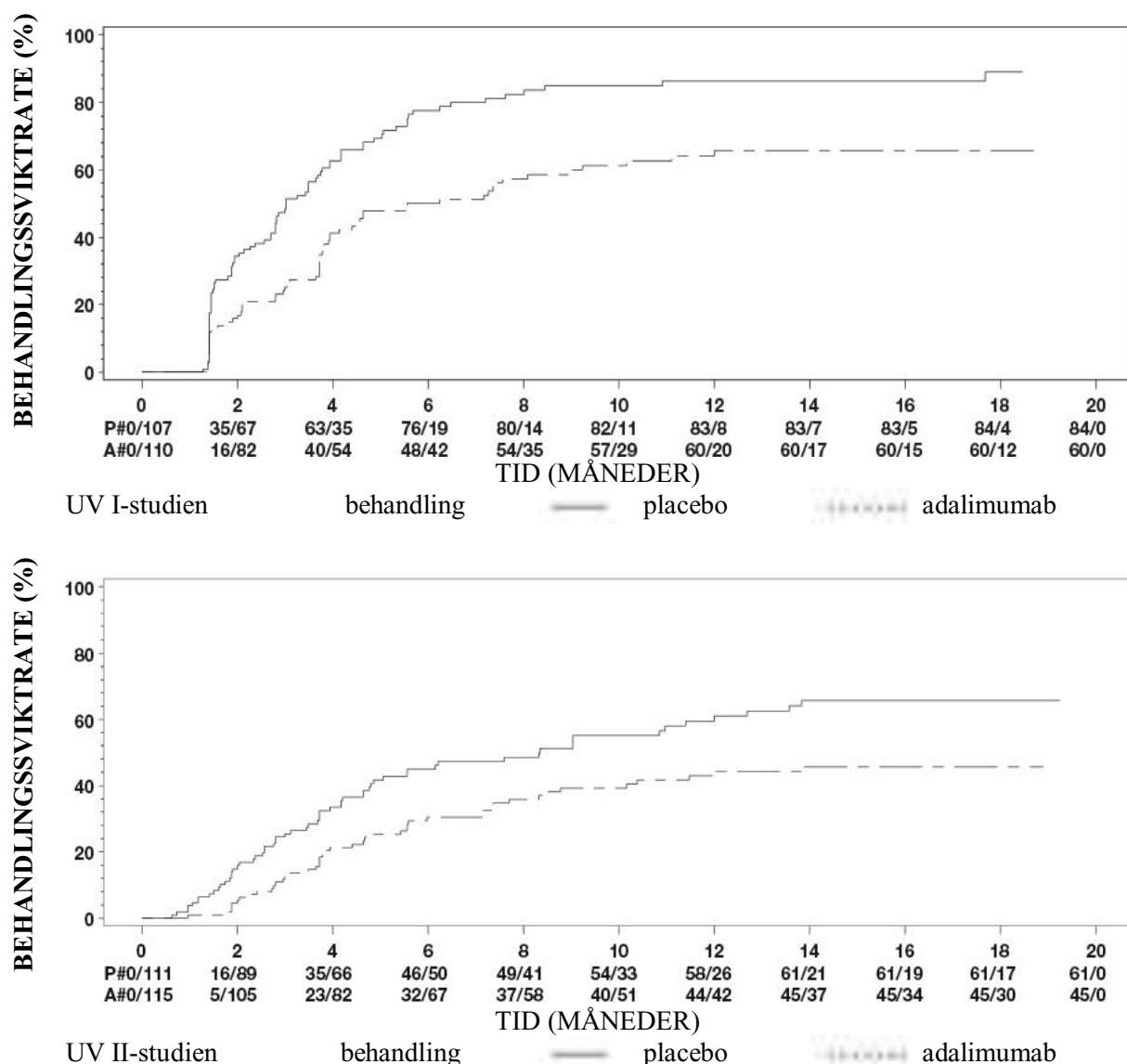
Merk: Behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (UV I-studien), eller ved eller etter uke 2 (UV II-studien), ble regnet som en hendelse. Avbrudd på grunn av andre årsaker enn behandlingssvikt, ble korrigeret på tidspunktet for avbruddet.

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

<sup>b</sup> 2-sidet P-verdi ved log rank test.

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

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



Merk: P# = placebo (antall hendelser/antall med risiko), A# = HUMIRA (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 Humira 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 Humira 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.

Hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 4 til 17 år, ble anti-adalimumab antistoffer identifisert hos 15,8 % (27/171) av pasientene som var behandlet med adalimumab. Hos pasienter som ikke hadde fått metotreksat samtidig var forekomsten 25,6 % (22/86) sammenlignet med 5,9 % (5/85) når adalimumab var brukt i tillegg til metotreksat. Hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt som var 2 til < 4 år gamle eller over 4 år med en kroppsvekt < 15 kg, ble anti-adalimumab antistoffer identifisert hos 7 % (1/15) av pasientene, og den ene pasienten fikk samtidig metotreksatbehandling.

Hos pasienter med entesittrelatert artritt, ble anti-adalimumab antistoff identifisert hos 10,9 % (5/46) av pasientene som var behandlet med adalimumab. Hos pasienter som ikke hadde fått metotreksat samtidig var forekomsten 13,6 % (3/22) sammenlignet med 8,3 % (2/24) når adalimumab var brukt i tillegg til metotreksat.

Pasienter i revmatoid artritt studiene I, II og III ble testet ved flere tidspunkter med hensyn på antistoffer mot adalimumab i løpet av perioden fra 6 til 12 måneder. I de pivotale studiene ble det identifisert antistoffer mot adalimumab hos 5,5 % (58/1053) av pasientene som var behandlet med adalimumab, sammenlignet med 0,5 % (2/370) hos dem som fikk placebo. Hos pasientene som ikke fikk metotreksat samtidig var forekomsten 12,4 % sammenlignet med 0,6 % når adalimumab ble gitt som tillegg til metotreksat.

Hos pasienter med pediatrik psoriasis ble anti-adalimumab antistoffer påvist hos 5/38 pasienter (13 %) behandlet med 0,8 mg/kg adalimumab som monoterapi.

Hos voksne pasienter med psoriasis ble anti-adalimumab antistoffer påvist hos 77/920 pasienter (8,4 %) behandlet med adalimumab som monoterapi.

Hos voksne pasienter med plakkpsoriasis med langtidsbruk av adalimumab-monoterapi som deltok i en seponerings- og reoppstartsstudie, var andelen av antistoffer til adalimumab etter reoppstart (11 av 482 pasienter, 2,3 %) lignende andelen observert før seponering (11 av 590 pasienter, 1,9 %).

Hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv pediatrik Crohns sykdom ble anti-adalimumab antistoffer utviklet hos 3,3 % av pasientene behandlet med adalimumab.

Hos pasienter med Crohns sykdom ble anti-adalimumab antistoffer identifisert hos 7/269 pasienter (2,6 %).

Hos voksne pasienter med ikke-infeksiøs uveitt ble anti-adalimumab antistoffer identifisert hos 4,8 % (12/249) av pasientene behandlet med adalimumab.

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

### Pediatrik populasjon

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

#### Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)

Sikkerhet og effekt av Humira 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 Humira ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppestudie hos 171 barn (4-17 år) med polyartikulær JIA. I den åpne, innledende fasen (open-label lead in phase, OL LI) ble pasientene stratifisert i to grupper; behandling med og uten metotreksat. Pasienter som var i den gruppen som ikke ble behandlet med metotreksat hadde enten ikke brukt metotreksat tidligere eller de hadde sluttet med metotreksat minst to uker før start av studien. Pasientene sto på stabile doser av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og/eller prednison ( $\leq 0,2$  mg/kg/dag eller 10 mg/dag maksimum). I OL LI-fasen fikk alle pasienter 24 mg/m<sup>2</sup> opptil maksimum 40 mg Humira 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 Humira 24 mg/m<sup>2</sup> opptil maksimum 40 mg eller placebo annenhver uke i ytterligere 32 uker eller inntil sykdommen blusset opp. Kriterier for sykdomsoppbluss var definert som en forverring av  $\geq 30$  % siden behandlingsstart i  $\geq 3$  av 6 pediatrik ACR kjernekriterier,  $\geq 2$  aktive ledd og forbedring av  $> 30$  % i ikke flere enn 1 av 6 kriterier. Etter 32 uker eller ved sykdomsoppbluss kunne pasientene inkluderes i den åpne forlengelsesfasen (open-label extension phase, OLE).

**Tabell 18**  
**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                                            | Humira/MTX<br>(n = 38) | Placebo/MTX<br>(n = 37)     | Humira<br>(n = 30) | Placebo<br>(n = 28)            |
| Sykdomsoppblussing ved slutten av 32 uker <sup>a</sup><br>(n/N) | 36,8 % (14/38)         | 64,9 % (24/37) <sup>b</sup> | 43,3 %<br>(13/30)  | 71,4 %<br>(20/28) <sup>c</sup> |

|                                    |           |         |           |         |
|------------------------------------|-----------|---------|-----------|---------|
| Mediantiden til sykdomsoppblussing | > 32 uker | 20 uker | > 32 uker | 14 uker |
|------------------------------------|-----------|---------|-----------|---------|

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

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

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

Blant de som responderte ved uke 16 (n=144) var pediatrisk ACR 30/50/70/90-responser vedlikeholdt inntil seks år i OLE-fasen hos pasienter som fikk Humira 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 Humira og metotreksat sammenlignet med Humira alene. På bakgrunn av disse resultatene anbefales Humira 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 Humira 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/m<sup>2</sup> kroppsoverflate opptil maksimum 20 mg Humira 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. Andelen 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 Humira gjennom hele denne perioden. I alt ble 20 personer behandlet i 60 uker eller lenger.

#### Entesittrelatert artritt

Sikkerhet og effekt av Humira 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/m<sup>2</sup> kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg Humira, eller placebo annenhver uke i 12 uker. Den dobbeltblinde perioden ble etterfulgt av en åpen periode, hvor pasientene fikk 24 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg Humira subkutant annenhver uke i opptil ytterligere 192 uker. Det primære endepunktet var den prosentvise endring, fra baseline til uke 12, i antall aktive ledd med artritt (hevelse, som ikke skyldes 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 Humira-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 Humira-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, pediatrisk ACR 50-respons, og pediatrisk ACR 70-respons.

#### *Pediatrisk plakkpsoriasis*

Effekten av Humira ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 114 pediatriske pasienter fra alderen 4 år med alvorlig kronisk plakkpsoriasis (definert ved Physician's Global Assessment (PGA)  $\geq 4$  eller > 20 % BSA eller > 10 % BSA inkludert veldig tykke lesjoner eller Psoriasis Area and Severity Index (PASI)  $\geq 20$  eller PASI  $\geq 10$  inkludert klinisk relevant



påvirkning av ansikt, genitalia eller hånd/fot), som var utilstrekkelig behandlet med topikal behandling og helioterapi eller lysbehandling.

Pasientene fikk enten Humira 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 Humira 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: Pediatrisk plakkpsoriasis – effektresultater ved uke 16**

|                                                                                                                                    | MTX <sup>a</sup><br>N=37 | Humira 0,8 mg/kg annenhver uke<br>N=38 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------|
| PASI 75 <sup>b</sup>                                                                                                               | 12 (32,4 %)              | 22 (57,9 %)                            |
| PGA: «Klar»/minimal <sup>c</sup>                                                                                                   | 15 (40,5 %)              | 23 (60,5 %)                            |
| <sup>a</sup> MTX = metotreksat<br><sup>b</sup> p=0,027, Humira 0,8 mg/kg vs. MTX<br><sup>c</sup> p=0,083, Humira 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. foverring 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*

Humira ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet klinisk studie designet for å vurdere 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.

| <b>Tabell 21</b><br><b>Pediatrik CD studie</b><br><b>PCDAI klinisk remisjon og respons</b> |                                                                                  |                                                                             |                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|                                                                                            | <b>Standard dose</b><br><b>40/20 mg</b><br><b>annenhver uke</b><br><b>N = 93</b> | <b>Lav dose</b><br><b>20/10 mg</b><br><b>annenhver uke</b><br><b>N = 95</b> | <b>P-verdi*</b> |
| <b>Uke 26</b>                                                                              |                                                                                  |                                                                             |                 |
| Klinisk remisjon                                                                           | 38,7 %                                                                           | 28,4 %                                                                      | 0,075           |
| Klinisk respons                                                                            | 59,1 %                                                                           | 48,4 %                                                                      | 0,073           |
| <b>Uke 52</b>                                                                              |                                                                                  |                                                                             |                 |
| Klinisk remisjon                                                                           | 33,3 %                                                                           | 23,2 %                                                                      | 0,100           |
| Klinisk respons                                                                            | 41,9 %                                                                           | 28,4 %                                                                      | 0,038           |
| *p-verdi for standard dose <i>versus</i> lav dose sammenligning.                           |                                                                                  |                                                                             |                 |

| <b>Tabell 22</b><br><b>Pediatrik CD studie</b><br><b>Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler og fistel remisjon</b> |                                                                                 |                                                                           |                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                          | <b>Standard dose</b><br><b>40/20 mg</b><br><b>annenhver uke</b><br><b>N= 33</b> | <b>Lav dose</b><br><b>20/10 mg</b><br><b>annenhver uke</b><br><b>N=38</b> | <b>P-verdi<sup>1</sup></b> |
| <b>Seponering av kortikosteroider</b>                                                                                                    |                                                                                 |                                                                           |                            |
| Uke 26                                                                                                                                   | 84,8 %                                                                          | 65,8 %                                                                    | 0,066                      |
| Uke 52                                                                                                                                   | 69,7 %                                                                          | 60,5 %                                                                    | 0,420                      |
| <b>Seponering av immunmodulerende midler<sup>2</sup></b>                                                                                 |                                                                                 |                                                                           |                            |
| Uke 52                                                                                                                                   | 30,0 %                                                                          | 29,8 %                                                                    | 0,983                      |
| <b>Fistel remisjon<sup>3</sup></b>                                                                                                       |                                                                                 |                                                                           |                            |
| Uke 26                                                                                                                                   | 46,7 %                                                                          | 38,1 %                                                                    | 0,608                      |
| Uke 52                                                                                                                                   | 40,0 %                                                                          | 23,8 %                                                                    | 0,303                      |

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

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

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

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

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

Ett hundre pasienter (n=100) fra Pediatrik 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.

#### *Pediatrik uveitt*

Sikkerhet og effekt av Humira 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

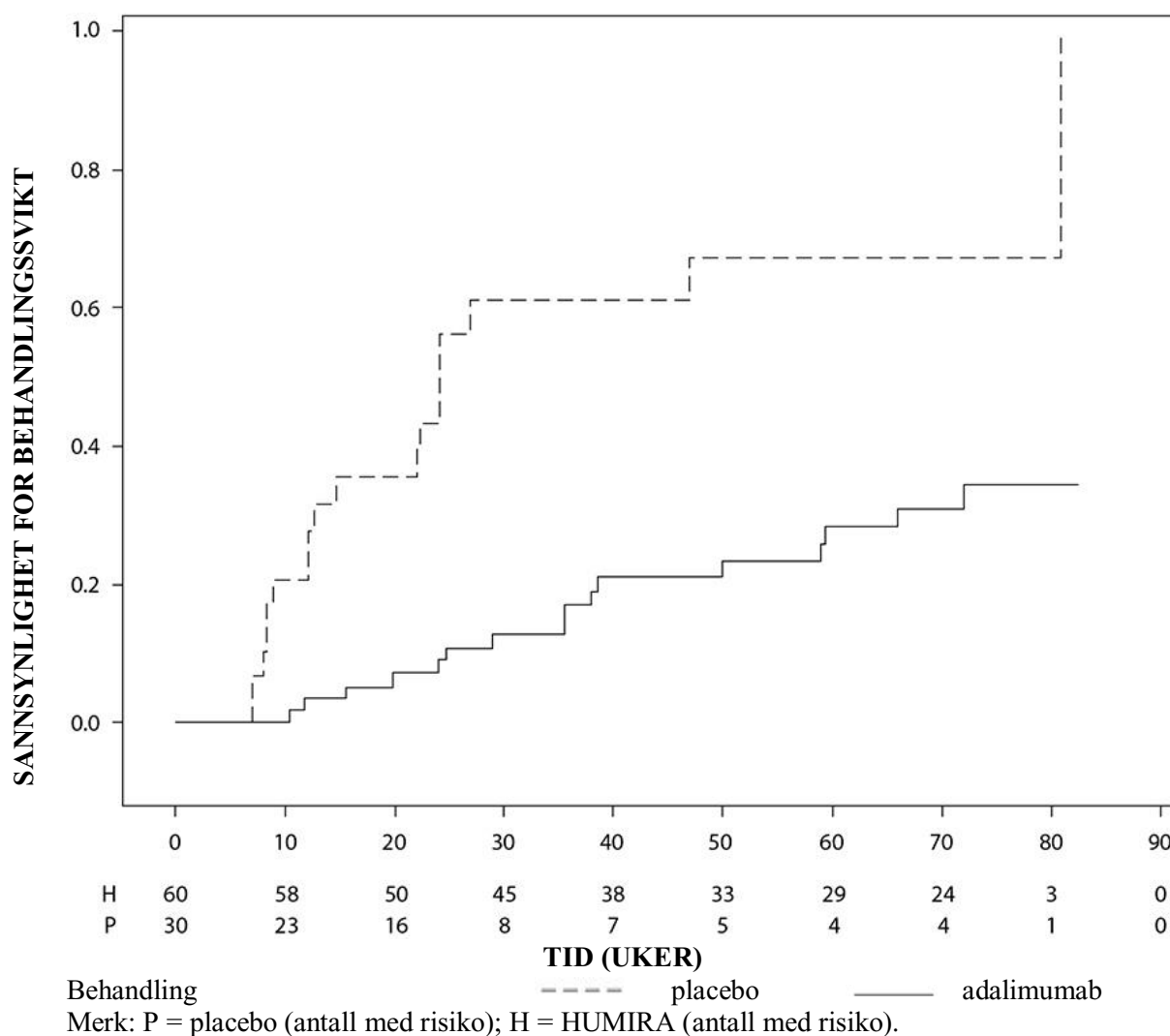
enten placebo eller 20 mg adalimumab (hvis < 30 kg) eller 40 mg adalimumab (hvis ≥ 30 kg) annenhver uke i kombinasjon med deres baselinedose av metotreksat.

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

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



## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon og distribusjon

Etter administrasjon av 24 mg/m<sup>2</sup> (maksimum 40 mg) subkutan annenhver uke hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) i alderen 4 til 17 år, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state (verdier målt fra uke 20 til 48) på  $5,6 \pm 5,6$  mikrog/ml (102 % CV) 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<sup>2</sup>, 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 administrasjon av 24 mg/m<sup>2</sup> (maksimum 40 mg) subkutan annenhver uke hos pasienter med entesittrelatert artritt i alderen 6 til 17 år, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state (verdier målt ved uke 24) på  $8,8 \pm 6,6$  mikrog/ml uten samtidig bruk av metotreksat og  $11,8 \pm 4,3$  mikrog/ml ved samtidig bruk av metotreksat.

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

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

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

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 Humira ved uke 0 etterfulgt av 40 mg Humira ved uke 2 en bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum på omtrent 5,5 mikrog/ml under induksjonsperioden. En induksjonsdose på 160 mg Humira ved uke 0 etterfulgt av 80 mg Humira 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 Humira annenhver uke.

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

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

## Eliminasjon

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

## Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpestoffer**

Mannitol  
Polysorbat 80  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

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

### **6.3 Holdbarhet**

2 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 Humira ferdigfylt sprøyte kan oppbevares ved temperaturer opptil maksimalt 25 °C for en periode på opptil 14 dager. Sprøyten må beskyttes mot lys, og kastes hvis den ikke brukes innen 14 dager.

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

Humira 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning, endose i ferdigfylt sprøyte (type I glass) med en stempelpropp (brombutylgummi) og en kanyle med kanylehette (termoplastisk elastomer).

Pakninger:

- 2 ferdigfylte sprøyter (0,2 ml steril oppløsning), hver med 1 injeksjonstørk, i blisterpakning.

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

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

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

EU/1/03/256/022

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

Dato for første markedsføringstillatelse: 08. september 2003

Dato for siste fornyelse: 08. september 2008

## **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**

Humira 40 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

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

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)

Klar, fargeløs oppløsning.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

#### Juvenil idiopatisk artritt

##### *Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt*

Humira 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). Humira 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). Humira er ikke studert hos pasienter under 2 år.

##### *Entesittrelatert artritt*

Humira 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

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

#### Hidradenitis suppurativa (HS) hos ungdom

Humira 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

Humira 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 ulcerøs kolitt

Humira 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

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

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

Under behandling med Humira 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 Humira til pasienter over 2 år med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt er basert på kroppsvekt (tabell 1). Humira administreres som subkutan injeksjon annenhver uke.

**Tabell 1. Humiradosering for pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt**

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

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

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

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

#### Entesittrelatert artritt

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

**Tabell 2. Humiradosering for pasienter med entesittrelatert artritt**

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

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

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

#### *Pediatrisk plakkpsoriasis*

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

**Tabell 3. Humiradosering 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 er indisert, bør doseringsanbefalinger overfor følges.

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

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

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

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

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

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

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

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

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 Humira startes igjen etter behov.

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

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

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

#### *Pediatrisk Crohns sykdom*

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

**Tabell 4. Humiradosering for pediatriske pasienter med Crohns sykdom**

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

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

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

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

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

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

### *Pediatrisk ulcerøs kolitt*

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

**Tabell 5. Humiradosering for pediatriske pasienter med ulcerøs kolitt**

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

\*Pediatriske pasienter som fyller 18 år mens de bruker Humira, 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 Humira hos barn under 6 år ved denne indikasjonen.

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

### *Pediatrisk uveitt*

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

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

**Tabell 6. Humiradosering for pediatriske pasienter med uveitt**

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

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

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

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

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

#### Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

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

#### Administrasjonsmåte

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

Humira er tilgjengelig i andre styrker og formuleringer.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

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

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

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Sporbarhet

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

#### Infeksjoner

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

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

Pasienter som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandling med Humira bør overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisering. Dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis, bør behandling med Humira 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 Humira 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 Humira.

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 Humira. 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 Humira 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 Humira 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 Humira begynner, og i samsvar med lokale retningslinjer.

Bruk av anti-tuberkulose profylaksebehandling bør også vurderes før start av behandling med Humira 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 Humira til tross for tuberkulose profylaksebehandling. Noen pasienter med vellykket behandling for aktiv tuberkulose, har igjen utviklet tuberkulose under behandling med Humira.

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 Humira.

### *Andre opportunistiske infeksjoner*

Opportunistiske infeksjoner, inkludert invasive soppinfeksjoner er observert hos pasienter som behandles med Humira. 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 Humira 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 Humira, og som er kroniske bærere av viruset (dvs. overflateantigen-positive). Noen tilfeller var fatale. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av Humira-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 Humira 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. Humira bør seponeres hos pasienter som utvikler HBV-reaktivering og effektiv antiviralterapi med passende støttebehandling bør startes.

## Nevrologiske hendelser

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

## Allergiske reaksjoner

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

## Immunsuppresjon

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

## Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

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

Etter markedsføring har det blitt rapportert om maligniteter, noen fatale, hos barn, ungdom og unge voksne (opptil 22 år) som ble behandlet med TNF-antagonister, inkludert adalimumab (start av behandling  $\leq$  18 år). Omtrent halvparten av tilfellene var lymfomer. Andre tilfeller representerte

forskjellige maligniteter og inkluderte sjeldne maligniteter som vanligvis er assosiert med 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 Humira 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 Humira bør vurderes nøye. Man kan ikke utelukke en risiko for å utvikle hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter som behandles med Humira (se pkt. 4.8).

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

Alle pasienter, særlig de med en tidligere omfattende immunsuppressiv behandling eller psoriasis pasienter med en tidligere PUVA-behandling bør undersøkes for tilstedeværelse av ikke-melanom hudkreft før og under behandling med Humira. 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 vurderingen 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 Humira. 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 Humira. Sponering av behandling med Humira 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 Humira er tilgjengelig.

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

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

### Autoimmun aktivitet

Behandling med Humira kan forårsake dannelse av autoimmune antistoffer. Effekten av langtidsbehandling med Humira med hensyn til utvikling av autoimmune sykdommer er ukjent. Dersom en pasient etter behandling med Humira utvikler symptomer på lupuslignende syndrom og er positiv for antistoffer mot dobbelkjedet DNA, skal videre behandling med Humira 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 Humira. Den lange halveringstiden for adalimumab bør tas med i vurderingen når det planlegges kirurgiske inngrep. En pasient som må opereres under behandling med Humira 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 Humira.

### Tynntarmobstruksjon

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

### Eldre

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

### Pediatrisk populasjon

Se Vaksinasjoner over.

## Hjelpestoffer med kjent effekt

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

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

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

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

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

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

#### Kvinner i fertil alder

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

#### Graviditet

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

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

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

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

Adalimumab kan passere placenta og over i serumet hos spedbarn født av kvinner behandlet med adalimumab under graviditet. Som konsekvens kan slike spedbarn ha høyere risiko for infeksjon.

Administrasjon av levende vaksiner (f.eks. BCG vaksine) på spedbarn eksponert for adalimumab intrauterint anbefales ikke før 5 måneder etter morens siste injeksjon med adalimumab under graviditeten.

#### Amming

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

Humira kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vertigo og svekket syn kan oppstå etter administrasjon av Humira, se pkt. 4.8.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Humira er undersøkt hos 9506 pasienter i pivotale kontrollerte og åpne studier i opptil 60 måneder eller mer. Disse studiene inkluderte pasienter med nydiagnostisert og langvarig revmatoid artritt, juvenil idiopatisk artritt (polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt) og pasienter med aksial spondylartritt (Bekhterevs sykdom/ankyloserende spondylitt og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt), psoriasisartritt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, psoriasis, hidrosadenitt og uveitt. De pivotale kontrollerte studiene som inkluderer 6089 pasienter som ble behandlet med Humira 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 Humira 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 Humira. TNF-antagonister som Humira påvirker immunsystemet og bruk av dem kan påvirke kroppens forsvar mot infeksjon og kreft. Fatale og livstruende infeksjoner (inklusive sepsis, opportunistiske infeksjoner og TB), HBV-reaktivering og forskjellige maligniteter (inklusive leukemi, lymfom og HSTCL) er også rapportert ved bruk av Humira.

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.

#### Pediatrik populasjon

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

## Bivirkningstabell

Følgende liste av bivirkninger er basert på erfaring fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring og er vist i henhold til organklasser og forekomst i tabell 7 nedenfor: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Den høyeste frekvens som er sett blant de forskjellige indikasjonene er inkludert. Dersom det finnes ytterligere informasjon et annet sted i pkt. 4.3, 4.4. og 4.8 vil denne bli merket med stjerne (\*) i organklasser 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 soppinfeksjon), urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt), soppinfeksjoner, leddinfeksjoner |
|                                                                                | Mindre vanlige | Nevrologiske infeksjoner (inkludert viral meningitt), opportunistiske infeksjoner og tuberkulose (inkludert koksidioidomykose, histoplamose og mycobacterium avium kompleks-infeksjon), bakterieinfeksjoner, øyeinfeksjoner, divertikulitt <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                            |
| Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)* | Vanlige        | Hudkreft unntatt melanom (inkludert basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom), godartet svulst                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                | Mindre vanlige | Lymfom**, solid organneoplasme (inkludert brystkreft, svulst i lunge, svulst i skjoldbruskkjertel), melanom**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                | Sjeldne        | Leukemi <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                | Ikke kjent     | Hepatosplenisk T-cellelymfom <sup>1)</sup> , merkelcellekarsinom (neuroendokrin karsinom av huden <sup>1)</sup> , Kaposi sarkom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer                                         | Svært vanlige  | Leukopeni (inkludert nøytropeni og agranulocytose), anemi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                              |                |                                                                                                                      |
|----------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                              |                |                                                                                                                      |
|                                              | Vanlige        | Leukocytose, trombocytopeni                                                                                          |
|                                              | Mindre vanlige | Idiopatisk trombocytopenisk purpura                                                                                  |
|                                              | Sjeldne        | Pancytopeni                                                                                                          |
| Forstyrrelser i immunsystemet*               | Vanlige        | Hypersensitivitet, allergier (inkludert sesongbetenget allergi)                                                      |
|                                              | Mindre vanlige | Sarkoidose <sup>1)</sup> , vaskulitt                                                                                 |
|                                              | Sjeldne        | Anafylaksi <sup>1)</sup>                                                                                             |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Svært vanlige  | Lipidøkning                                                                                                          |
|                                              | Vanlige        | Hypokalemi, forhøyet urinsyre, unormale natriumverdier i blod, hypokalsemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering |
| Psykiatriske lidelser                        | Vanlige        | Humørforandringer (inkludert depresjon), angst, søvnløshet                                                           |
| Nevrologiske sykdommer*                      | Svært vanlige  | Hodepine                                                                                                             |
|                                              | Vanlige        | Parestesier (inkludert hypoestesi), migrene, kompresjon av nerverot                                                  |
|                                              | Mindre vanlige | Cerebrovaskulær sykdom <sup>1)</sup> , tremor, neuropati                                                             |
|                                              | Sjeldne        | Multipel sklerose<br>Demyeliniseringsforstyrrelser (f. eks. optisk nevritt, Guillain-Barré syndrom) <sup>1)</sup>    |
| Øyesykdommer                                 | Vanlige        | Synsforstyrrelser, konjunktivitt, blefaritt, hevelse i øye                                                           |
|                                              | Mindre vanlige | Diplopi                                                                                                              |
| Sykdommer i øre og labyrint                  | Vanlige        | Svimmelhet                                                                                                           |
|                                              | Mindre vanlige | Døvhets, øresus                                                                                                      |
| Hjertesykdommer*                             | Vanlige        | Takykardi                                                                                                            |
|                                              | Mindre vanlige | Hjerteinfarkt <sup>1)</sup> , arytmi, kongestiv hjertesvikt                                                          |
|                                              | Sjeldne        | Hjertestans                                                                                                          |
| Karsykdommer                                 | Vanlige        | Hypertensjon, flushing, hematoma                                                                                     |
|                                              | Mindre vanlige | Aortaaneurisme, vaskulær arteriell okklusjon, tromboflebitt                                                          |
|                                              | Vanlige        | Astma, dyspné, hoste                                                                                                 |

|                                                         |                |                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum* | Mindre vanlige | Lungeemboli <sup>1)</sup> , interstitiell lungesykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom, pneumonitt, hydrothorax <sup>1)</sup>                                                                                                                |
|                                                         | Sjeldne        | Lungefibrose <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                  |
| Gastrointestinale sykdommer                             | Svært vanlige  | Abdominale smerter, kvalme og oppkast                                                                                                                                                                                                       |
|                                                         | Vanlige        | Gastrointestinal blødning, dyspepsi, refluksøsofagitt (GERD), Sjøgrens syndrom                                                                                                                                                              |
|                                                         | Mindre vanlige | Pankreatitt, dysfagi, ansiktsødem                                                                                                                                                                                                           |
|                                                         | Sjeldne        | Intestinal perforasjon <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                        |
| Sykdommer i lever og galleveier*                        | Svært vanlige  | Stigning i leverenzymmer                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                         | Mindre vanlige | Kolecystitt og kolelittiasis, hepatisk steatose, forhøyet bilirubin i blod                                                                                                                                                                  |
|                                                         | Sjeldne        | Hepatitt, reaktivering av Hepatitt B <sup>1)</sup> , autoimmun hepatitt <sup>1)</sup>                                                                                                                                                       |
|                                                         | Ikke kjent     | Leversvikt <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                    |
| Hud- og underhudssykdommer                              | Svært vanlige  | Utslett (inkludert eksfoliativt utslett)                                                                                                                                                                                                    |
|                                                         | Vanlige        | Forverring eller nytt tilfelle av psoriasis (inkludert palmoplantar pustuløs psoriasis) <sup>1)</sup> , urtikaria, blåmerker (inkludert purpura), dermatitt (inkludert eksem), onychoclasia, hyperhidrose, alopeci <sup>1)</sup> , pruritus |
|                                                         | Mindre vanlige | Nattesvette, arrdannelse                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                         | Sjeldne        | Erythema multiforme <sup>1)</sup> , Stevens-Johnson syndrom <sup>1)</sup> , angioødem <sup>1)</sup> , kutan vaskulitt <sup>1)</sup> , lichenoid hudreaksjon <sup>1)</sup>                                                                   |
|                                                         | Ikke kjent     | Forverring av dermatomyositt symptomer <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                        |
|                                                         |                |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Sykdommer i muskler og bindevev                         | Svært vanlige  | Smerter i skjelett og muskulatur                                                                                                                                                                                                            |
|                                                         | Vanlige        | Muskelspasmer (inkludert forhøyet kreatinfosfokinase i blod)                                                                                                                                                                                |
|                                                         | Mindre vanlige | Rabdomyolyse, systemisk lupus erythematosus                                                                                                                                                                                                 |
|                                                         | Sjeldne        | Lupus-lignende syndrom <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                        |
| Sykdommer i nyre og urinveier                           | Vanlige        | Nedsatt nyrefunksjon, hematuri                                                                                                                                                                                                              |
|                                                         | Mindre vanlige | Nokturi                                                                                                                                                                                                                                     |

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

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

\*\* inkludert åpne forlengelsesstudier

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

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

### Hidrosadenitt

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

### Uveitt

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

### 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 Humira 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 Humira 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 Humira etter at infeksjonen var over.

Forekomsten av alvorlige infeksjoner var 0,04 per pasientår blant Humira-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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira hos pediatriske pasienter med kronisk plakkpsoriasis. Det ble ikke observert maligniteter hos 93 pediatriske pasienter med en eksponering på 65,3 pasientår under en Humira-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 Humira-studie hos pediatriske pasienter med uveitt.

Under de kontrollerte delene av pivotale kliniske studier med Humira 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 Humira *versus* 6,3 (3,4, 11,8) per 1000 pasientår blant 3444 pasienter i kontrollgruppen (gjennomsnittsvarighet for behandlingen var 4,0 måneder for Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira og 8,1 % av pasientene i kontrollgruppene angitt å ha positive verdier ved uke 24. To pasienter av de 3441 som ble behandlet med Humira 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 Humira 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 Humira og hos 1,6 % av pasientene i kontrollgruppen.

I kontrollerte fase 3 studier med Humira 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 Humira 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 Humira hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 2 til  $< 4$  år.

I kontrollerte fase 3 studier med Humira 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 Humira og hos 0,9 % av pasientene i kontrollgruppen.

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

I kontrollerte fase 3 studier med Humira 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 Humira og hos 1,8 % av pasientene i kontrollgruppen.

Ingen stigninger i ALAT  $\geq 3 \times$  ULN ble sett i fase 3 studier med Humira hos pediatrike pasienter med plakkpsoriasis.

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

I kontrollerte studier med Humira (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 Humirabehandlede og 105,0 dager hos kontrollpasientene, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times$  ULN hos 2,4 % av pasientene behandlet med Humira og hos 2,4 % av pasientene i kontrollgruppen.

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

På tvers av alle indikasjoner i kliniske studier var pasienter med stigning i ALAT 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 Humira og azatioprin/6-merkaptopurin, sammenlignet med Humira 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- $\alpha$ )-hemmere.  
ATC-kode: L04A B04

#### 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 IC<sub>50</sub> på 0,1-0,2 nM).

#### Farmakodynamiske effekter

Etter behandling med Humira, 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 Humira. Pasienter behandlet med Humira 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 Humira. Hos pasienter med Crohns sykdom ble en reduksjon i antall celler som uttrykker inflammasjonsmarkører i tykktarmen, inkludert en signifikant reduksjon i TNF $\alpha$ , observert. Endoskopiske studier i intestinal mukosa har vist slimhinnetilheling hos pasienter som ble behandlet med adalimumab.

## Klinisk effekt og sikkerhet

### *Voksne med revmatoid artritt*

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

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

RA-studie II vurderte 544 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var  $\geq 18$  år, hvor behandlingen hadde mislyktes med minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel. Doser på 20 og 40 mg Humira 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 vurderte 619 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var  $\geq 18$  år og som hadde en ineffektiv respons på metotreksat ved doser mellom 12,5 til 25 mg eller var intolerante overfor 10 mg metotreksat hver uke. I denne studien var det tre grupper. Den første fikk placebo-injeksjoner hver uke i 52 uker. Den andre fikk 20 mg Humira hver uke i 52 uker. Den tredje gruppen fikk 40 mg Humira 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 Humira/MTX annenhver uke i inntil 10 år.

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

RA-studie V vurderte 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 vurderte effekten av kombinasjonsbehandling Humira 40 mg annenhver uke/metotreksat, Humira 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 Humira 40 mg ble gitt annenhver uke i opptil 10 år.

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

### ACR-respons

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

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

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

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

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

<sup>c</sup> MTX = metotreksat

**\*\*p < 0,01, Humira *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 Humira annenhver uke, fortsatte 114 pasienter behandling med 40 mg Humira 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 Humira 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 Humira samt standardomsorg statistisk signifikant bedre enn hos pasienter som fikk placebo samt standardomsorg (p < 0,001).

I RA-studiene I-IV oppnådde Humira-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 Humira og metotreksat til raskere og signifikant større ACR-responser enn metotreksat monoterapi og Humira monoterapi ved uke 52, og responsene vedvarte ved uke 104 (se tabell 9).

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

| <b>Respons</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>MTX<br/>n=257</b> | <b>Humira<br/>n=274</b> | <b>Humira/MTX<br/>n=268</b> | <b>p-verdi<sup>a</sup></b> | <b>p-verdi<sup>b</sup></b> | <b>p-verdi<sup>c</sup></b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| ACR 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                      |                         |                             |                            |                            |                            |
| Uke 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 62,6 %               | 54,4 %                  | 72,8 %                      | 0,013                      | < 0,001                    | 0,043                      |
| Uke 104                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 56,0 %               | 49,3 %                  | 69,4 %                      | 0,002                      | < 0,001                    | 0,140                      |
| ACR 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                      |                         |                             |                            |                            |                            |
| Uke 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 45,9 %               | 41,2 %                  | 61,6 %                      | < 0,001                    | < 0,001                    | 0,317                      |
| Uke 104                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 42,8 %               | 36,9 %                  | 59,0 %                      | < 0,001                    | < 0,001                    | 0,162                      |
| ACR 70                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                      |                         |                             |                            |                            |                            |
| Uke 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 27,2 %               | 25,9 %                  | 45,5 %                      | < 0,001                    | < 0,001                    | 0,656                      |
| Uke 104                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 28,4 %               | 28,1 %                  | 46,6 %                      | < 0,001                    | < 0,001                    | 0,864                      |
| <sup>a</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av metotreksat monoterapi og Humira/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U testen.<br><sup>b</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av Humira monoterapi og Humira/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U testen.<br><sup>c</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av Humira 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 Humira 40 mg annenhver uke, fortsatte 170 pasienter med Humira 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 Humira/metotreksat klinisk remisjon (DAS28 (CRP) < 2,6) sammenlignet med 20,6 % av pasientene som fikk metotreksat monoterapi og 23,4 % av pasientene som fikk Humira monoterapi. Kombinasjonsbehandling med Humira/metotreksat var klinisk og statistisk bedre enn metotreksat ( $p < 0,001$ ) og Humira 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 Humira monoterapi eller Humira/metotreksat kombinasjonsbehandling, som ble inkludert i den åpne forlengelsesfasen, fullførte 171 pasienter 10 år med Humira-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 Humira 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. Humira/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 Humira 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 Humira annenhver uke ble radiografisk undersøkt etter 10 år. Blant disse viste 40 pasienter ingen progresjon på strukturell skade, definert ved forandring fra baseline i mTSS på 0,5 eller lavere.

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

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

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

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

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

|                   | MTX<br>n=257<br>(95 % KI) | Humira<br>n=274<br>(95 % KI) | Humira/MTX<br>n=268<br>(95 % KI) | p-verdi <sup>a</sup> | p-verdi <sup>b</sup> | p-verdi <sup>c</sup> |
|-------------------|---------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Total Sharp Score | 5,7 (4,2-7,3)             | 3,0 (1,7-4,3)                | 1,3 (0,5-2,1)                    | < 0,001              | 0,0020               | < 0,001              |
| 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                |

<sup>a</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av metotreksat monoterapi og Humira/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U testen.<sup>b</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av Humira monoterapi og Humira/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U testen.<sup>c</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av Humira 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 Humira/metotreksat (henholdsvis 63,8 % og 61,2 %) sammenlignet med metotreksat monoterapi (henholdsvis 37,4 % og 33,5 %,  $p < 0,001$ ) og Humira 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, Humira monoterapi og Humira/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 Humira 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 Humira 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 Humira/metotreksat i forhold til metotreksat monoterapi og Humira 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 Humira har vært undersøkt hos voksne pasienter med kronisk plakkpsoriasis ( $\geq 10$  % BSA og PASI  $\geq 12$  eller  $\geq 10$ ), som var kandidater for systemisk behandling eller lysbehandling i randomiserte, dobbeltblinde studier. I psoriasisstudiene I og II var 73 % av pasientene tidligere behandlet med systemisk behandling eller lysbehandling. Sikkerhet og effekt av Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira *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 Humira etterfulgt av 40 mg annenhver uke (starter en uke etter den første dosen) i 16 uker. Det finnes ingen data som sammenligner Humira 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 Humira 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**  
**Psoriasis studie I (REVEAL) - effektresultater ved 16 uker**

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

**Tabell 13**  
**Psoriasis studie II (CHAMPION) – effektresultater ved 16 uker**

|                                               | <b>Placebo</b><br><b>N=53</b><br><b>n (%)</b> | <b>MTX</b><br><b>N=110</b><br><b>n (%)</b> | <b>Humira 40 mg</b><br><b>annenhver uke</b><br><b>N=108</b><br><b>n (%)</b> |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>≥ PASI 75</b>                              | 10 (18,9)                                     | 39 (35,5)                                  | 86 (79,6) <sup>a, b</sup>                                                   |
| <b>PASI 100</b>                               | 1 (1,9)                                       | 8 (7,3)                                    | 18 (16,7) <sup>c, d</sup>                                                   |
| <b>PGA: «Klar»/minimal</b>                    | 6 (11,3)                                      | 33 (30,0)                                  | 79 (73,1) <sup>a, b</sup>                                                   |
| <sup>a</sup> p < 0,001 Humira vs. placebo     |                                               |                                            |                                                                             |
| <sup>b</sup> p < 0,001 Humira vs. metotreksat |                                               |                                            |                                                                             |
| <sup>c</sup> p < 0,01 Humira vs. placebo      |                                               |                                            |                                                                             |
| <sup>d</sup> p < 0,05 Humira 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 Humira 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 Humira i psoriasisstudie I i 52 uker, og fortsatte med Humira 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 vurdert. 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 Humira *versus* placebo hos 72 pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis og hånd og/eller fot psoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg Humira 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 Humira 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 Humira *versus* placebo hos 217 voksne pasienter med moderat til alvorlig neglepsoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg Humira 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 Humirabehandling 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 Humira viste en behandlingsfordel hos pasienter med neglepsoriasis med ulik grad av hudpåvirkning ( $BSA \geq 10\%$  (60 % av pasientene) og  $BSA < 10\%$  og  $\geq 5\%$  (40 % av pasientene)).

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

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

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

#### *Hidrosadenitt hos voksne*

Sikkerhet og effekt av Humira ble vurdert i randomiserte, dobbeltblinde, placebo-kontrollerte studier og en åpen forlengelsesstudie hos voksne pasienter med moderat til alvorlig hidrosadenitt (HS) som var intolerante, hadde en kontraindikasjon eller en utilstrekkelig respons over minst en 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 Humira 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 Humira i periode A re-randomisert i periode B til én av tre behandlingsgrupper (40 mg Humira hver uke, 40 mg Humira annenhver uke, eller placebo fra uke 12 til uke 35). Pasientene som fikk placebo i periode A ble gitt Humira 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 Humira 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 Humira i periode A re-randomisert i periode B til én av tre behandlingsgrupper (40 mg Humira hver uke, 40 mg Humira 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 Humira ble administrert hver uke. Gjennomsnittlig eksponering i alle adalimumab-populasjoner var 762 dager. Pasientene brukte topikal antiseptisk vask daglig gjennom alle de tre studiene.

### Klinisk respons

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

Ved uke 12 oppnådde en signifikant høyere andel pasienter behandlet med Humira 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 Humira hadde signifikant redusert risiko for sykdomsoppbluss i løpet av de første 12 ukene med behandling.

**Tabell 15: Effekteresultater etter 12 uker, HS Studier I og II**

|                                                                                                                                                                                                        | HS Studie I            |                         | HS Studie II         |                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|----------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                        | Placebo                | Humira 40 mg Ukentlig   | Placebo              | Humira 40 mg Ukentlig  |
| Hidrosadenitt<br>Klinisk respons (HiSCR) <sup>a</sup>                                                                                                                                                  | N = 154<br>40 (26,0 %) | N = 153<br>64 (41,8 %)* | N=163<br>45 (27,6 %) | N=163<br>96 (58,9 %)** |
| ≥ 30 % Reduksjon i<br>hudsmarter <sup>b</sup>                                                                                                                                                          | N = 109<br>27 (24,8 %) | N = 122<br>34 (27,9 %)  | N=111<br>23 (20,7 %) | N=105<br>48 (45,7 %)** |
| * $p < 0,05$ , ** $p < 0,001$ , Humira versus placebo                                                                                                                                                  |                        |                         |                      |                        |
| <sup>a</sup> Blant alle randomiserte pasienter.                                                                                                                                                        |                        |                         |                      |                        |
| <sup>b</sup> Blant pasienter med HS-relaterte hudsmarter vurdert til ≥ 3 ved baseline, basert på «Numerisk Rating Scale» 0-10; 0 = ingen hudsmarter, 10 = hudsmarter så sterke man kan forestille seg. |                        |                         |                      |                        |

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

**Tabell 16: Andel av pasienter<sup>a</sup> som fikk HiSCR<sup>b</sup> ved uke 24 og 36 etter behandlingsendring fra ukentlig Humira ved uke 12**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Placebo<br/>(behandlingsstans)<br/>N = 73</b> | <b>Humira 40 mg<br/>annenhver uke<br/>N = 70</b> | <b>Humira 40 mg<br/>ukentlig<br/>N = 70</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Uke 24                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 24 (32,9 %)                                      | 36 (51,4 %)                                      | 40 (57,1 %)                                 |
| Uke 36                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 22 (30,1 %)                                      | 28 (40,0 %)                                      | 39 (55,7 %)                                 |
| <sup>a</sup> Pasienter med minst en delvis respons på Humira 40 mg ukentlig etter 12 uker behandling.<br><sup>b</sup> Pasienter som oppfylte protokollspesifiserte kriterier for tap av respons eller ingen forbedring ble pålagt å avbryte studiene og ble regnet som ikke-respondere. |                                                  |                                                  |                                             |

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

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

#### *Voksen Crohns sykdom*

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

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

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

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

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

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

Alle p-verdiene er parvise sammenligninger av forholdene Humira *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 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)**

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

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

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

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

Blant pasienter som ikke viste respons ved uke 4, oppnådde 43 % av dem som fikk vedlikeholdsdose med Humira 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 Humira 80/40 mg og Humira 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 Humira ble undersøkt hos voksne pasienter med ikke-infeksiøs intermediaær, bakre og panuveitt, eksklusive pasienter med isolert fremre uveitt, i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (UV I og II). Pasientene fikk placebo eller Humira 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 Humira.

### Klinisk respons

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

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

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

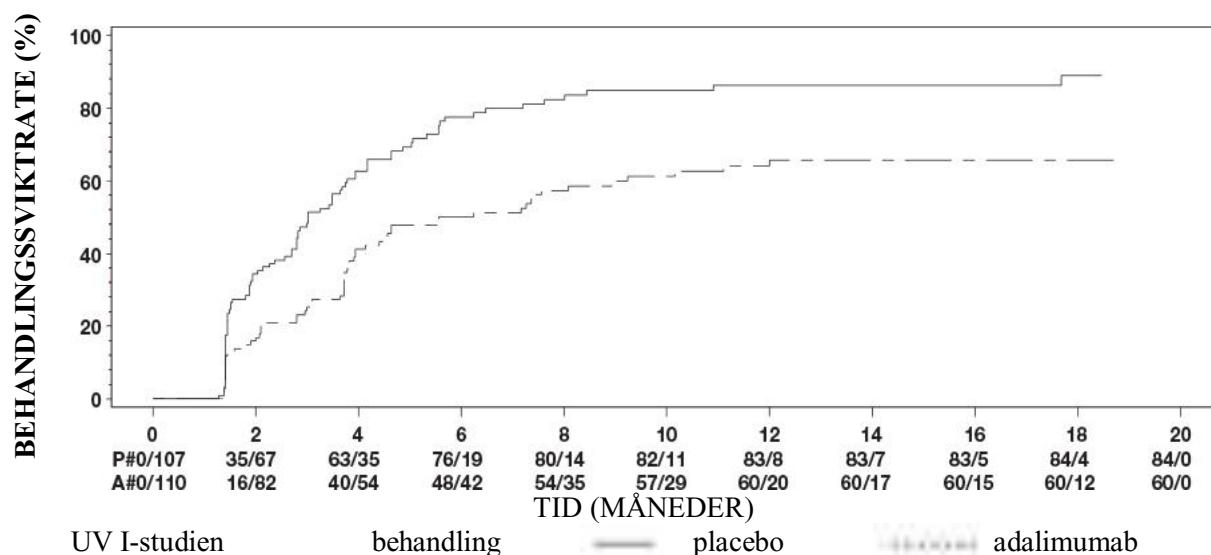
Merk: Behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (UV I-studien), eller ved eller etter uke 2 (UV II-studien), ble regnet som en hendelse. Avbrudd på grunn av andre årsaker enn behandlingssvikt, ble korrigert på tidspunktet for avbruddet.

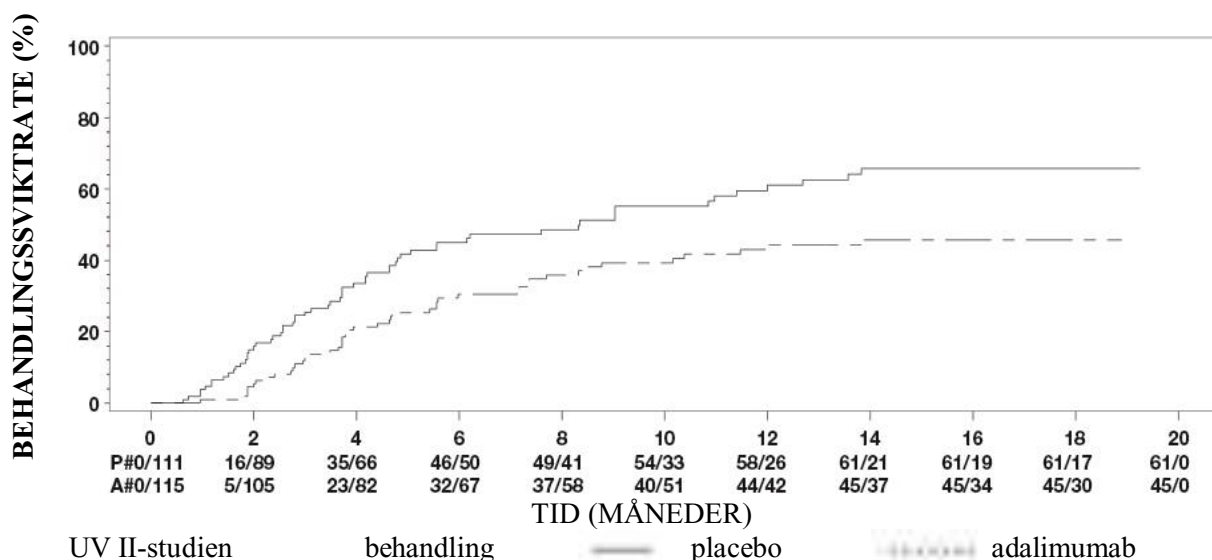
<sup>d</sup> HR for adalimumab vs. placebo fra proporsjonal hazard regresjon med behandling som faktor.

<sup>e</sup> 2-sidet P-verdi ved log rank test.

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

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





Merk: P# = placebo (antall hendelser/antall med risiko), A# = HUMIRA (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 gjenstående pasientene fullførte 269 pasienter (74 %) 78 uker med åpen adalimumabbehandling. Basert på observerte data («observed data approach») hadde 216 (80,3 %) inaktiv sykdom (ingen aktive inflammatoriske lesjoner, cellegradering i fremre kammer (AC)  $\leq 0,5+$ , uklarhet i glasslegemet («vitreous haze», VH) gradering  $\leq 0,5+$ ) med en samtidig steroiddose  $\leq 7,5$  mg per dag, og 178 (66,2 %) oppnådde steroidfri inaktiv sykdom. Beste korrigerte synsskarphet (BCVA) ble enten forbedret eller opprettholdt ( $< 5$  bokstaver svekkelse) i 88,6 % av øynene ved uke 78. 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 Humira 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 Humira 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.

Hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 4 til 17 år, ble anti-adalimumab antistoffer identifisert hos 15,8 % (27/171) av pasientene som var behandlet med adalimumab. Hos pasienter som ikke hadde fått metotreksat samtidig var forekomsten 25,6 % (22/86) sammenlignet

med 5,9 % (5/85) når adalimumab var brukt i tillegg til metotreksat. Hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt som var 2 til < 4 år gamle eller over 4 år med en kroppsvekt < 15 kg, ble anti-adalimumab antistoffer identifisert hos 7% (1/15) av pasientene, og den ene pasienten fikk samtidig metotreksatbehandling.

Hos pasienter med entesittrelatert artritt, ble anti-adalimumab antistoff identifisert hos 10,9 % (5/46) av pasientene som var behandlet med adalimumab. Hos pasienter som ikke hadde fått metotreksat samtidig var forekomsten 13,6 % (3/22) sammenlignet med 8,3 % (2/24) når adalimumab var brukt i tillegg til metotreksat.

Pasienter i revmatoid artritt studiene I, II og III ble testet ved flere tidspunkter med hensyn på antistoffer mot adalimumab i løpet av perioden fra 6 til 12 måneder. I de pivotale studiene ble det identifisert antistoffer mot adalimumab hos 5,5 % (58/1053) av pasientene som var behandlet med adalimumab, sammenlignet med 0,5 % (2/370) hos dem som fikk placebo. Hos pasientene som ikke fikk metotreksat samtidig var forekomsten 12,4 % sammenlignet med 0,6 % når adalimumab ble gitt som tillegg til metotreksat.

Hos pasienter med pediatrik psoriasis ble anti-adalimumab antistoffer påvist hos 5/38 pasienter (13 %) behandlet med 0,8 mg/kg adalimumab som monoterapi.

Hos voksne pasienter med psoriasis ble anti-adalimumab antistoffer påvist hos 77/920 pasienter (8,4 %) behandlet med adalimumab som monoterapi.

Hos voksne pasienter med plakkpsoriasis med langtidsbruk av adalimumab monoterapi som deltok i en seponerings- og reoppstartsstudie, var andelen av antistoffer til adalimumab etter reoppstart (11 av 482 pasienter, 2,3 %) lignende andelen observert før seponering (11 av 590 pasienter, 1,9 %).

Hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv pediatrik Crohns sykdom ble anti-adalimumab antistoffer utviklet hos 3,3 % av pasientene behandlet med adalimumab.

Hos pasienter med Crohns sykdom ble anti-adalimumab antistoffer identifisert hos 7/269 pasienter (2,6 %).

Hos voksne pasienter med ikke-infeksiøs uveitt ble anti-adalimumab antistoffer identifisert hos 4,8 % (12/249) av pasientene behandlet med adalimumab.

Hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv pediatrik ulcerøs kolitt ble anti-adalimumab antistoffer utviklet hos 3 % av pasientene behandlet med adalimumab.

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

### Pediatrik populasjon

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

#### *Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)*

Sikkerhet og effekt av Humira 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 Humira ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppestudie hos 171 barn (4-17 år) med polyartikulær JIA. I den åpne, innledende fasen (open-label lead in phase, OL LI) ble pasientene stratifisert i to grupper; behandling med og uten



metotreksat. Pasienter som var i den gruppen som ikke ble behandlet med metotreksat hadde enten ikke brukt metotreksat tidligere eller de hadde sluttet med metotreksat minst to uker før start av studien. Pasientene sto på stabile doser av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og/eller prednison ( $\leq 0,2$  mg/kg/dag eller 10 mg/dag maksimum). I OL LI-fasen fikk alle pasienter 24 mg/m<sup>2</sup> opptil maksimum 40 mg Humira 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 Humira 24 mg/m<sup>2</sup> opptil maksimum 40 mg eller placebo annenhver uke i ytterligere 32 uker eller inntil sykdommen blusset opp. Kriterier for sykdomsoppbluss var definert som en forverring av  $\geq 30$  % siden behandlingsstart i  $\geq 3$  av 6 pediatrik ACR kjernekriterier,  $\geq 2$  aktive ledd og forbedring av  $> 30$  % i ikke flere enn 1 av 6 kriterier. Etter 32 uker eller ved sykdomsoppbluss kunne pasientene inkluderes i den åpne forlengelsesfasen (open-label extension phase, OLE).

**Tabell 21**  
**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                                            | Humira/MTX<br>(n = 38) | Placebo/MTX<br>(n = 37)     | Humira<br>(n = 30) | Placebo<br>(n = 28)            |
| Sykdomsoppblussing ved slutten av 32 uker <sup>a</sup><br>(n/N) | 36,8 % (14/38)         | 64,9 % (24/37) <sup>b</sup> | 43,3 %<br>(13/30)  | 71,4 %<br>(20/28) <sup>c</sup> |
| Mediantiden til sykdomsoppblussing                              | > 32 uker              | 20 uker                     | > 32 uker          | 14 uker                        |

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

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

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

Blant de som responderte ved uke 16 (n=144) var pediatrik ACR 30/50/70/90- responser vedlikeholdt inntil seks år i OLE-fasen hos pasienter som fikk Humira 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.

Responsen var generelt bedre, og færre pasienter utviklet antistoffer når de ble behandlet med kombinasjonen Humira og metotreksat sammenlignet med Humira alene. På bakgrunn av disse resultatene anbefales Humira 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 Humira 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/m<sup>2</sup> kroppsoverflate opptil maksimum 20 mg Humira 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 Humira gjennom hele denne perioden. I alt ble 20 personer behandlet i 60 uker eller lenger.

### Entesittrelatert artritt

Sikkerhet og effekt av Humira 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/m<sup>2</sup> kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg Humira, eller placebo annenhver uke i 12 uker. Den dobbeltblinde perioden ble etterfulgt av en åpen periode, hvor pasientene fikk 24 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg Humira 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 Humira-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 Humira-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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 <sup>a</sup><br>N=37 | Humira 0,8 mg/kg annenhver uke<br>N=38 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------|
| PASI 75 <sup>b</sup>                                                                                                               | 12 (32,4 %)              | 22 (57,9 %)                            |
| PGA: «Klar»/minimal <sup>c</sup>                                                                                                   | 15 (40,5 %)              | 23 (60,5 %)                            |
| <sup>a</sup> MTX = metotreksat<br><sup>b</sup> p=0,027, Humira 0,8 mg/kg vs. MTX<br><sup>c</sup> p=0,083, Humira 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. foverring 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 Humira hos ungdom med HS. Effekten av adalimumab for behandling av ungdom med HS er forventet basert på demonstrert effekt og eksponerings-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*

Humira ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet klinisk studie designet for å vurdere 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 23.

**Tabell 23**  
**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 |

#### Effekteresultater

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 24. Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler er presentert i tabell 25.

| <b>Tabell 24</b><br><b>Pediatrik CD studie</b><br><b>PCDAI klinisk remisjon og respons</b> |                                                                                  |                                                                             |                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|                                                                                            | <b>Standard dose</b><br><b>40/20 mg</b><br><b>annenhver uke</b><br><b>N = 93</b> | <b>Lav dose</b><br><b>20/10 mg</b><br><b>annenhver uke</b><br><b>N = 95</b> | <b>P-verdi*</b> |
| <b>Uke 26</b>                                                                              |                                                                                  |                                                                             |                 |
| Klinisk remisjon                                                                           | 38,7 %                                                                           | 28,4 %                                                                      | 0,075           |
| Klinisk respons                                                                            | 59,1 %                                                                           | 48,4 %                                                                      | 0,073           |
| <b>Uke 52</b>                                                                              |                                                                                  |                                                                             |                 |
| Klinisk remisjon                                                                           | 33,3 %                                                                           | 23,2 %                                                                      | 0,100           |
| Klinisk respons                                                                            | 41,9 %                                                                           | 28,4 %                                                                      | 0,038           |
| *p-verdi for standard dose <i>versus</i> lav dose sammenligning.                           |                                                                                  |                                                                             |                 |

| <b>Tabell 25</b><br><b>Pediatrik CD studie</b><br><b>Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler og fistel remisjon</b> |                                                                 |                                                            |                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                          | <b>Standard dose</b><br><b>40/20 mg</b><br><b>annenhver uke</b> | <b>Lav dose</b><br><b>20/10 mg</b><br><b>annenhver uke</b> | <b>P-verdi<sup>1</sup></b> |
| <b>Seponering av kortikosteroider</b>                                                                                                    | <b>N= 33</b>                                                    | <b>N=38</b>                                                |                            |
| Uke 26                                                                                                                                   | 84,8 %                                                          | 65,8 %                                                     | 0,066                      |
| Uke 52                                                                                                                                   | 69,7 %                                                          | 60,5 %                                                     | 0,420                      |
| <b>Seponering av immunmodulerende midler<sup>2</sup></b>                                                                                 | <b>N=60</b>                                                     | <b>N=57</b>                                                |                            |
| Uke 52                                                                                                                                   | 30,0 %                                                          | 29,8 %                                                     | 0,983                      |
| <b>Fistel remisjon<sup>3</sup></b>                                                                                                       | <b>N=15</b>                                                     | <b>N=21</b>                                                |                            |
| Uke 26                                                                                                                                   | 46,7 %                                                          | 38,1 %                                                     | 0,608                      |
| Uke 52                                                                                                                                   | 40,0 %                                                          | 23,8 %                                                     | 0,303                      |

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

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

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

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

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

Ett hundre pasienter (n=100) fra Pediatrik 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.

#### *Pediatrik ulcerøs kolitt*

Sikkerhet og effekt av Humira 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 Humira 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 Humira 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  $\geq 2$  poeng og  $\geq 30$  % fra baseline) randomisert likt til dobbeltblindet vedlikeholdsbehandling med Humira 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  $\leq 2$  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 Humira-induksjonsgruppene er vist i tabell 26.

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

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

Hos pasienter som fikk Humira 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  $\geq 3$  poeng og  $\geq 30$  % fra baseline) hos pasienter med respons ved uke 8, slimhinnetilheling (definert som Mayo endoskopi subscore  $\leq 1$ ) hos pasienter med respons ved uke 8, klinisk remisjon iht. FMS hos pasienter i remisjon ved uke 8, og andelen pasienter i kortikosteroidfri remisjon iht. FMS hos pasienter med respons ved uke 8 vurdert ved uke 52 (tabell 27).

**Tabell 27: Effektresultater ved uke 52**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Humira<sup>a</sup><br/>Maksimalt 40 mg<br/>annenhver uke<br/>N = 31</b> | <b>Humira<sup>b</sup><br/>Maksimalt 40 mg<br/>hver uke<br/>N = 31</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Klinisk remisjon hos uke 8 PMS-respondere                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 9/31 (29,0 %)                                                              | 14/31 (45,2 %)                                                        |
| Klinisk respons hos uke 8 PMS-respondere                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 19/31 (61,3 %)                                                             | 21/31 (67,7 %)                                                        |
| Slimhinnetilheling hos uke 8 PMS-respondere                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 12/31 (38,7 %)                                                             | 16/31 (51,6 %)                                                        |
| Klinisk remisjon hos uke 8 PMS-pasienter i remisjon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 9/21 (42,9 %)                                                              | 10/22 (45,5 %)                                                        |
| Kortikosteroidfri remisjon hos uke 8 PMS-respondere <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 4/13 (30,8 %)                                                              | 5/16 (31,3 %)                                                         |
| <sup>a</sup> Humira 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke<br><sup>b</sup> Humira 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke<br><sup>c</sup> Hos pasienter som samtidig fikk kortikosteroider ved baseline<br>Merknad: Pasienter med manglende verdier ved uke 52 eller som ble randomisert til å få gjentatt induksjons- eller vedlikeholdsbehandling ble ansett som ikke-responderende for endepunktene ved uke 52 |                                                                            |                                                                       |

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

**Tabell 28: Endepunktresultater iht. PUCAI**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Uke 8</b>                                                                          |                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Humira<sup>a</sup><br/>Maksimalt 160 mg ved uke 0/placebo ved uke 1<br/>N = 30</b> | <b>Humira<sup>b,c</sup><br/>Maksimalt 160 mg ved uke 0 og uke 1<br/>N = 47</b> |
| Klinisk remisjon iht. PUCAI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 10/30 (33,3 %)                                                                        | 22/47 (46,8 %)                                                                 |
| Klinisk respons iht. PUCAI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 15/30 (50,0 %)                                                                        | 32/47 (68,1 %)                                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Uke 52</b>                                                                         |                                                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Humira<sup>d</sup><br/>Maksimalt 40 mg<br/>annenhver uke<br/>N = 31</b>            | <b>Humira<sup>e</sup><br/>Maksimalt 40 mg<br/>hver uke<br/>N = 31</b>          |
| 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 %)                                                                 |
| <sup>a</sup> Humira 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<br><sup>b</sup> Humira 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2<br><sup>c</sup> Inkluderer ikke åpen induksjonsdose med Humira 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2<br><sup>d</sup> Humira 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke<br><sup>e</sup> Humira 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke<br>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 Humirabehandlede 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 Humira.

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

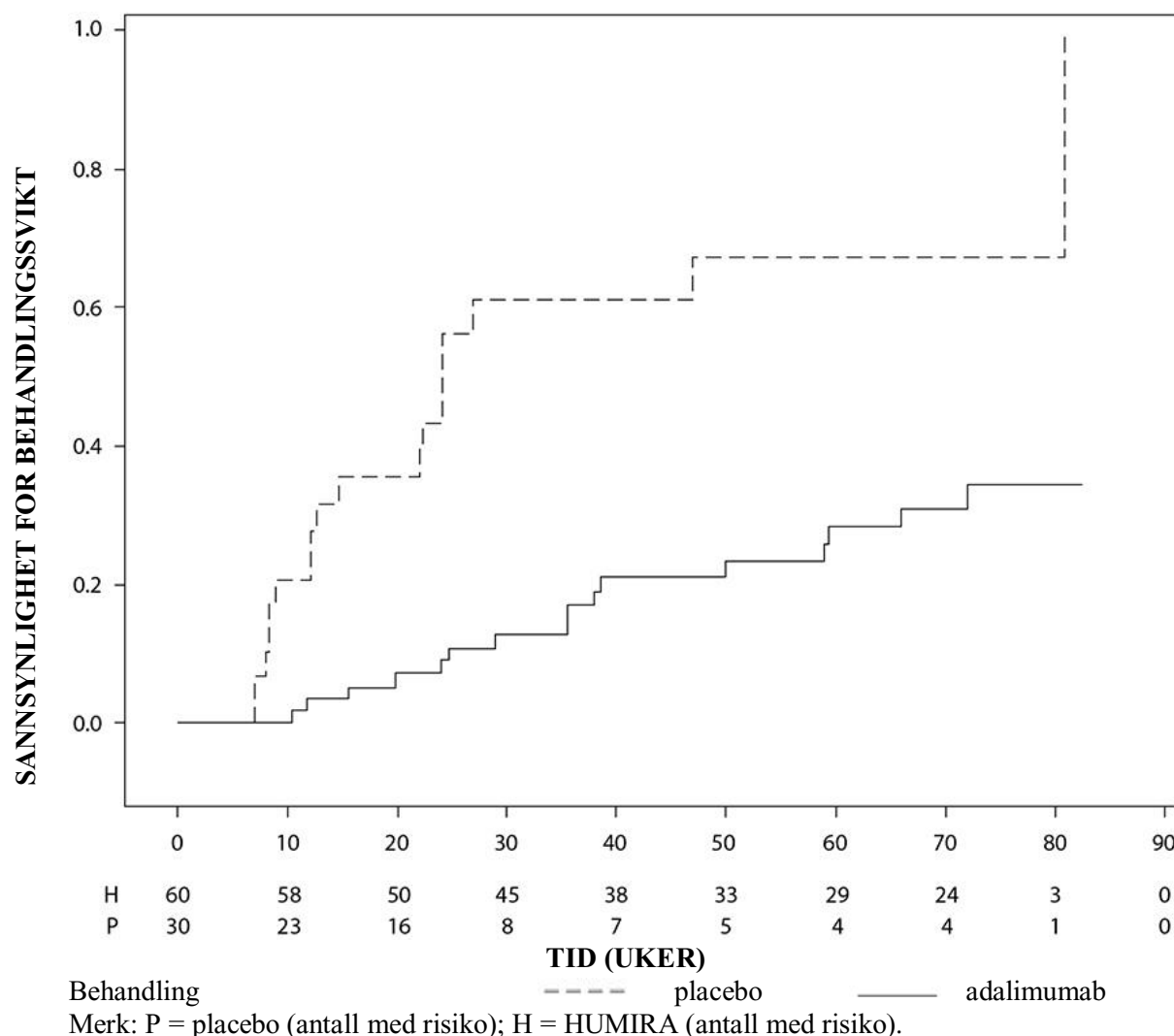
Sikkerhet og effekt av Humira ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 90 pediatriske pasienter mellom 2 og < 18 år med aktiv JIA-assosiert ikke-infeksiøs fremre uveitt, som ikke responderte på behandling etter minst 12 ukers behandling med metotreksat. Pasientene fikk enten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

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

### Klinisk respons

Adalimumab forlenget tiden til behandlingssvikt signifikant, sammenlignet med placebo (se figur 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 administrasjon av 24 mg/m<sup>2</sup> (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 ± 5,6 mikrog/ml (102 % CV) uten samtidig bruk av metotreksat og 10,9 ± 5,2 mikrog/ml (47,7 % CV) ved samtidig bruk av metotreksat.

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

Etter administrasjon av 24 mg/m<sup>2</sup> (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 mikrog/ml uten samtidig bruk av metotreksat og 11,8 ± 4,3 mikrog/ml ved samtidig bruk av metotreksat.



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

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

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

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

Adalimumab-eksponeringer hos pasienter med pediatrisk uveitt 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 (95 % KI 0,4-47,6 og 1,9-10,5, respektivt)

#### Voksne

Etter subkutan administrasjon av en enkeltdose på 40 mg er absorpsjonen og distribusjonen av adalimumab langsom, med maksimale serumkonsentrasjoner etter omkring 5 dager. Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengeligheten for adalimumab estimert fra tre studier etter en enkeltdose på 40 mg gitt subkutant 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 terminalfasevar ca. to uker. Adalimumab-konsentrasjonene i synovialvæsken hos flere pasienter med revmatoid artritt varierte fra 31 til 96 % av konsentrasjonen i serum.

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

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

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

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

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

### Eliminasjon

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

### Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Humira 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**

Mannitol  
Sitronsyremonohydrat  
Natriumsitrat  
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat  
Dinatriumfosfatdihydrat  
Natriumklorid  
Polysorbat 80  
Natriumhydroksid  
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**

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)**

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

1 pakke med 2 esker som hver inneholder:

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

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

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

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

EU/1/03/256/001

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

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. september 2003

Dato for siste fornyelse: 8. september 2008

## **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

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

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

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

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

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)

Klar, fargeløs oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

#### Revmatoid artritt

Humira 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.

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

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

#### Juvenil idiopatisk artritt

##### *Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt*

Humira 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). Humira 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) Humira er ikke studert hos pasienter under 2 år.

### *Entesittrelatert artritt*

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

### Aksial spondylartritt

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

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

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

Humira 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-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

### Psoriasisartritt

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

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

### Pediatrisk plakkpsoriasis

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

### Hidradenitis suppurativa (HS)

Humira 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

Humira 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

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

## Ulcerøs kolitt

Humira 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.

## Pediatrik ulcerøs kolitt

Humira 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

Humira er indisert til behandling av ikke-infeksiøs intermediaær, 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.

## Pediatrik uveitt

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

## **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

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

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

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

## Dosering

### *Revmatoid artritt*

Anbefalt dose av Humira 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 Humira.

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

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

Tilgjengelig data antyder at klinisk respons vanligvis oppnås innen 12 ukers behandling. Videre behandling av en pasient som ikke har respondert innen denne perioden bør overveies.

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

### Doseopphold

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

Tilgjengelig data antyder at administrasjon på nytt med Humira etter et opphold på 70 dager eller lenger vil føre til samme klinisk respons og sikkerhetsprofil som før oppholdet.

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

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

Tilgjengelig data antyder at klinisk respons vanligvis oppnås innen 12 ukers behandling. Videre behandling av en pasient som ikke har respondert innen denne perioden bør overveies.

### *Psoriasis*

Anbefalt startdose av Humira 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 Humira 40 mg annenhver uke ha nytte av en økning i dosering til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. Nytte 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.

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

### *Hidrosadenitt*

Anbefalt dosering av Humira 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 daglig i 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 Humira om nødvendig. Det anbefales at pasienten bruker en topikal antiseptisk vask på sine HS sår daglig under behandling med Humira.

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

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



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

### *Crohns sykdom*

Anbefalt induksjonsregime med Humira hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom er 80 mg initialt (ved uke 0) etterfulgt av 40 mg ved uke 2. Dersom det er behov for en raskere behandlingsrespons kan et regime med 160 mg ved uke 0 (gitt som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i 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 Humira og sykdomstegn og symptomer kommer tilbake, kan Humira reintroduseres. Det er lite erfaring med reintroduksjon av Humira 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 Humira 40 mg annenhver uke kan ha nytte av en økning i dosering til 40 mg Humira 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.

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

### *Ulcerøs kolitt*

Anbefalt induksjonsregime med Humira 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 daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg ved uke 2 (gitt som to 40 mg injeksjoner på en dag). Etter induksjon er anbefalt dose 40 mg annenhver uke via subkutan injeksjon.

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

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

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

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

### *Uveitt*

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

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

#### Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke nødvendig med justering av dosen.

#### Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

*Juvenil idiopatisk artritt*

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

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

**Tabell 1. Humiradosering 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.

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

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

#### Entesittrelatert artritt

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

**Tabell 2. Humiradosering for pasienter med entesittrelatert artritt**

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

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

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

### *Psoriasisartritt og aksial spondylartritt inkludert ankyloserende spondylitt*

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

### *Pediatrisk plakkpsoriasis*

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

**Tabell 3. Humiradosering for pediatriske pasienter med plakkpsoriasis**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 Humira startes igjen etter behov.

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

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

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

#### *Pediatrisk Crohns sykdom*

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

**Tabell 4. Humiradosering for pediatriske pasienter med Crohns sykdom**

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

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

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

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

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

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

#### *Pediatrisk ulcerøs kolitt*

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

**Tabell 5. Humiradosering for pediatriske pasienter med ulcerøs kolitt**

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

---

\*Pediatrike pasienter som fyller 18 år mens de bruker Humira, 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 Humira hos barn under 6 år ved denne indikasjonen.

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

#### *Pediatrik uveitt*

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

Det foreligger ikke erfaring med behandling av pediatrik uveitt med Humira uten samtidig behandling med metotreksat.

**Tabell 6. Humiradosering for pediatrike pasienter med uveitt**

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

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

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

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

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

#### Administrasjonsmåte

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

Humira er tilgjengelig i andre styrker og formuleringer.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

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

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

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

### Sporbarhet

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

### Infeksjoner

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

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

Pasienter som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandling med Humira bør overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisering. Dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis, bør behandling med Humira seponeres og passende behandling med antimikrobielle eller antimykotiske legemidler bør startes inntil infeksjonen er under kontroll. Legen bør utvise varsomhet i når det vurderes å bruke Humira 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 Humira.

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 Humira. 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 Humira 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 Humira 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 Humira begynner, og i samsvar med lokale retningslinjer.

Bruk av anti-tuberkulose profylaksebehandling bør også vurderes før start av behandling med Humira 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 Humira til tross for tuberkulose profylaksebehandling. Noen pasienter med vellykket behandling for aktiv tuberkulose, har igjen utviklet tuberkulose under behandling med Humira.

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 Humira.

#### *Andre opportunistiske infeksjoner*

Opportunistiske infeksjoner, inkludert invasive soppinfeksjoner er observert hos pasienter som behandles med Humira. 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 Humira 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 Humira, og som er kroniske bærere av viruset og (dvs. overflateantigen-positive). Noen tilfeller var fatale. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av Humira-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 Humira 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. Humira bør seponeres hos pasienter som utvikler HBV-reaktivering og effektiv antiviralterapi med passende støttebehandling bør startes.

#### Nevrologiske hendelser

TNF-antagonister, også Humira, 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 Humira vurderes til pasienter med tidligere eksisterende eller nylig oppståtte demyeliniserende sykdommer i det sentrale- eller perifere nervesystemet. Seponering av Humira 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 Humira og regelmessig under

behandlingen, for å sjekke for pre-eksisterende eller utviklende demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet.

### Allergiske reaksjoner

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

### Immunsuppresjon

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

### Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

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

Etter markedsføring har det blitt rapportert om maligniteter, noen fatale, hos barn, ungdom og unge voksne (opptil 22 år) som ble behandlet med TNF-antagonister, inkludert adalimumab (start av behandling  $\leq$  18 år). Omtrent halvparten av tilfellene var lymfomer. Andre tilfeller representerte forskjellige maligniteter og inkluderte sjeldne maligniteter som vanligvis er assosiert med 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 Humira 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 Humira bør vurderes nøye. Man kan ikke utelukke en risiko for å utvikle hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter som behandles med Humira (se pkt. 4.8).

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

Alle pasienter, særlig de med en tidligere omfattende immunsuppressiv behandling eller psoriasis pasienter med en tidligere PUVA-behandling bør undersøkes for tilstedeværelse av ikke-melanom hudkreft før og under behandling med Humira. 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 vurderingen 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 Humira. 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 Humira. Seponering av behandling med Humira 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 Humira er tilgjengelig.

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

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

### Autoimmun aktivitet

Behandling med Humira kan forårsake dannelse av autoimmune antistoffer. Effekten av langtidsbehandling med Humira med hensyn til utvikling av autoimmune sykdommer er ukjent. Dersom en pasient etter behandling med Humira utvikler symptomer på lupuslignende syndrom og er positiv for antistoffer mot dobbelkjedet DNA, skal videre behandling med Humira 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 Humira. Den lange halveringstiden for adalimumab bør tas med i vurderingen når det planlegges kirurgiske inngrep. En pasient som må opereres under behandling med Humira 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 Humira.

### Tynntarmobstruksjon

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

### Eldre

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

### Pediatrisk populasjon

Se Vaksinasjoner over.

### Hjelpestoffer med kjent effekt

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

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

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

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

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

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

### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder bør vurdere å benytte sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette å bruke det i minst fem måneder etter siste Humira-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, embryotoksisitet eller teratogenisitet. Prekliniske data vedrørende postnatal toksisitet på grunn av adalimumab er ikke tilgjengelige (se pkt. 5.3).

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

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

## Amming

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

Humira kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vertigo og svekket syn kan oppstå etter administrasjon av Humira, se pkt. 4.8.

## 4.8 Bivirkninger

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Humira er undersøkt hos 9506 pasienter i pivotale kontrollerte og åpne studier i opptil 60 måneder eller mer. Disse studiene inkluderte pasienter med nydiagnostisert og langvarig revmatoid artritt, juvenil idiopatisk artritt (polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt) og pasienter med aksial spondylartritt (Bekhterevs sykdom/ankyloserende spondylitt og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt), psoriasisartritt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, psoriasis, hidrosadenitt og uveitt. De pivotale kontrollerte studiene som inkluderer 6089 pasienter som ble behandlet med Humira 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 Humira 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 Humira. TNF-antagonister som Humira påvirker immunsystemet og bruk av dem kan påvirke kroppens forsvar mot infeksjon og kreft. Fatale og livstruende infeksjoner (inklusive sepsis, opportunistiske infeksjoner og TB), HBV-reakivering og forskjellige maligniteter (inklusive leukemi, lymfom og HSTCL) er også rapportert ved bruk av Humira.

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.

### Pediatrik populasjon

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

### Bivirkningstabell

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

**Tabell 7**  
**Bivirkninger**

| <b>Organklassesystem</b>                                                       | <b>Frekvens</b> | <b>Bivirkninger</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 mycobactrium avium kompleks-infeksjon), bakterieinfeksjoner, øyeinfeksjoner, divertikulitt <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                             |
| Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)* | Vanlige         | Hudkreft unntatt melanom (inkludert basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom), godartet svulst                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                | Mindre vanlige  | Lymfom**, solid organneoplasme (inkludert brystkreft, svulst i lunge, svulst i skjoldbruskkjertel), melanom**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                | Sjeldne         | Leukemi <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                | Ikke kjent      | Hepatosplenisk T-cellelymfom <sup>1)</sup> , merkelcellekarsinom (neuroendokrin karsinom av huden <sup>1)</sup> , Kaposi sarkom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer                                         | Svært vanlige   | Leukopeni (inkludert nøytropeni og agranulocytose), anemi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                | Vanlige         | Leukocytose, trombocytopeni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                | Mindre vanlige  | Idiopatisk trombocytopenisk purpura                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                | Sjeldne         | Pancytopeni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Forstyrrelser i immunsystemet*                                                 | Vanlige         | Hypersensitivitet, allergier (inkludert sesongbetenget allergi)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                         |                |                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                         | Mindre vanlige | Sarkoidose <sup>1)</sup> , vaskulitt                                                                                         |
|                                                         | Sjeldne        | Anafylaksi <sup>1)</sup>                                                                                                     |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer            | Svært vanlige  | Lipidøkning                                                                                                                  |
|                                                         | Vanlige        | Hypokalemi, forhøyet urinsyre, unormale natriumverdier i blod, hypokalsemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering         |
| Psykiatriske lidelser                                   | Vanlige        | Humørforandringer (inkludert depresjon), angst, søvnløshet                                                                   |
| Nevrologiske sykdommer*                                 | Svært vanlige  | Hodepine                                                                                                                     |
|                                                         | Vanlige        | Parestesier (inkludert hypoestesi), migrene, kompresjon av nerverot                                                          |
|                                                         | Mindre vanlige | Cerebrovaskulær sykdom <sup>1)</sup> , tremor, neuropati                                                                     |
|                                                         | Sjeldne        | Multipel sklerose<br>Demyeliniseringsforstyrrelser (f. eks. optisk nevritt, Guillain-Barré syndrom) <sup>1)</sup>            |
| Øyesykdommer                                            | Vanlige        | Synsforstyrrelser, konjunktivitt, blefaritt, hevelse i øye                                                                   |
|                                                         | Mindre vanlige | Diplopi                                                                                                                      |
| Sykdommer i øre og labyrint                             | Vanlige        | Svimmelhet                                                                                                                   |
|                                                         | Mindre vanlige | Døvhets, øresus                                                                                                              |
| Hjertesykdommer*                                        | Vanlige        | Takykardi                                                                                                                    |
|                                                         | Mindre vanlige | Hjerteinfarkt <sup>1)</sup> , arytmi, kongestiv hjertesvikt                                                                  |
|                                                         | Sjeldne        | Hjertestans                                                                                                                  |
| Karsykdommer                                            | Vanlige        | Hypertensjon, flushing, hematoma                                                                                             |
|                                                         | Mindre vanlige | Aortaaneurisme, vaskulær arteriell okklusjon, tromboflebitt                                                                  |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum* | Vanlige        | Astma, dyspné, hoste                                                                                                         |
|                                                         | Mindre vanlige | Lungeemboli <sup>1)</sup> , interstitiell lungesykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom, pneumonitt, hydrothorax <sup>1)</sup> |
|                                                         | Sjeldne        | Lungefibrose <sup>1)</sup>                                                                                                   |
| Gastrointestinale sykdommer                             | Svært vanlige  | Abdominale smerter, kvalme og oppkast                                                                                        |
|                                                         | Vanlige        | Gastrointestinal blødning, dyspepsi, refluksøsofagitt (GERD), Sjøgrens syndrom                                               |

|                                                            |                |                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                            | Mindre vanlige | Pankreatitt, dysfagi, ansiktsødem                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                            | Sjeldne        | Intestinal perforasjon <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                    |
| Sykdommer i lever og galleveier*                           | Svært vanlige  | Stigning i leverenzymer                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                            | Mindre vanlige | Kolecystitt og kolecitiasis, hepatisk steatose<br>forhøyet bilirubin i blod                                                                                                                                                                             |
|                                                            | Sjeldne        | Hepatitt, reaktivering av Hepatitt B <sup>1)</sup> ,<br>autoimmun hepatitt <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                |
|                                                            | Ikke kjent     | Leversvikt <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                |
| Hud- og underhudssykdommer                                 | Svært vanlige  | Utslett (inkludert eksfoliativt utslett)                                                                                                                                                                                                                |
|                                                            | Vanlige        | Forverring eller nytt tilfelle av psoriasis<br>(inkludert palmoplantar pustuløs psoriasis) <sup>1)</sup> ,<br>urtikaria, blåmerker (inkludert purpura),<br>dermatitt (inkludert eksem), onychoclasia,<br>hyperhidrose, alopeci <sup>1)</sup> , pruritus |
|                                                            | Mindre vanlige | Nattesvette, arrdannelse                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                            | Sjeldne        | Erythema multiforme <sup>1)</sup> , Stevens-Johnson<br>syndrom <sup>1)</sup> , angioødem <sup>1)</sup> , kutan vaskulitt <sup>1)</sup> ,<br>lichenoid hudreaksjon <sup>1)</sup>                                                                         |
|                                                            | Ikke kjent     | Forverring av dermatomyositt symptomer <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                    |
|                                                            |                |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Sykdommer i muskler og bindevev                            | Svært vanlige  | Smerter i skjelett og muskulatur                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                            | Vanlige        | Muskelspasmer (inkludert forhøyet<br>kreatinfosfokinase i blod)                                                                                                                                                                                         |
|                                                            | Mindre vanlige | Rabdomyolyse, systemisk lupus<br>erythematosus                                                                                                                                                                                                          |
|                                                            | Sjeldne        | Lupus-lignende syndrom <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                    |
| Sykdommer i nyre og urinveier                              | Vanlige        | Nedsatt nyrefunksjon, hematuri                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                            | Mindre vanlige | Nokturi                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer                 | Mindre vanlige | Erektile dysfunksjoner                                                                                                                                                                                                                                  |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet* | Svært vanlige  | Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert<br>erytem på injeksjonsstedet)                                                                                                                                                                                |
|                                                            | Vanlige        | Brystmerter, ødem, pyreksi <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                |
|                                                            | Mindre vanlige | Inflammasjon                                                                                                                                                                                                                                            |
| Undersøkelser*                                             | Vanlige        | Koagulasjons- og blødningsforstyrrelser<br>(inkludert forlenget aktivert partiell                                                                                                                                                                       |

|                                                          |            |                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                          |            | tromboplastintid), positiv test på autoantistoff (inkludert dobbeltkjedet DNA antistoff), forhøyet laktatdehydrogenase i blod |
|                                                          | Ikke kjent | Økt vekt <sup>2)</sup>                                                                                                        |
| Skader, forgiftninger og prosedyrerelaterte bivirkninger | Vanlige    | Nedsatt tilhelning                                                                                                            |

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

\*\* inkludert åpne forlengelsesstudier

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

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

### Hidrosadenitt

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

### Uveitt

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

### 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 Humira 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 Humira 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 Humira etter at infeksjonen var over.

Forekomsten av alvorlige infeksjoner var 0,04 per pasientår blant Humira-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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira hos pediatriske pasienter med kronisk plakksoriasis. Det ble ikke observert maligniteter hos 93 pediatriske pasienter med en eksponering på 65,3 pasientår under en Humira-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 Humira-studie hos pediatriske pasienter med uveitt.

Under de kontrollerte delene av pivotale kliniske studier med Humira 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 Humira *versus* 6,3 (3,4, 11,8) per 1000 pasientår blant 3444 pasienter i kontrollgruppen (gjennomsnittsvarighet for behandlingen var 4,0 måneder for Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira og 8,1 % av pasientene i kontrollgruppene angitt å ha positive verdier ved uke 24. To pasienter av de 3441 som ble behandlet med Humira 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 Humira 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 Humira og hos 1,6 % av pasientene i kontrollgruppen.

I kontrollerte fase 3 studier med Humira 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 Humira 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 Humira hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 2 til < 4 år.

I kontrollerte fase 3 studier med Humira 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 Humira og hos 0,9 % av pasientene i kontrollgruppen.

I fase 3 studien med Humira hos pasienter med pediatrik Crohns sykdom som vurderte 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 Humira 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 Humira og hos 1,8 % av pasientene i kontrollgruppen.

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

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

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

I den kontrollerte fase 3 studien med Humira 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 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 Humira og azatioprin/6-merkaptopurin, sammenlignet med Humira 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 utprøvningsnivåer. Høyeste doseringsnivå som har vært undersøkt er multiple intravenøse doser på 10 mg/kg som er ca. 15 ganger større enn anbefalt dose.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiva, tumornekrosefaktor alfa (TNF- $\alpha$ )-hemmere. ATC-kode: L04AB04

#### 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 IC<sub>50</sub> på 0,1-0,2 nM).

#### Farmakodynamiske effekter

Etter behandling med Humira, 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 Humira. Pasienter behandlet med Humira 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 Humira. Hos pasienter med Crohns sykdom ble en reduksjon i antall celler som uttrykker inflammasjonsmarkører i tykktarmen, inkludert en signifikant reduksjon i TNF $\alpha$ , observert. Endoskopiske studier i intestinal mukosa har vist slimhinnetilheling hos pasienter som ble behandlet med adalimumab.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Revmatoid artritt*

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

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

RA-studie II vurderte 544 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var  $\geq 18$  år, hvor behandlingen hadde mislyktes med minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel. Doser på 20 og 40 mg Humira 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. Andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler var ikke tillatt.

RA-studie III vurderte 619 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var  $\geq 18$  år og som hadde en ineffektiv respons på metotreksat ved doser mellom 12,5 til 25 mg eller var intolerante overfor 10 mg metotreksat hver uke. I denne studien var det tre grupper. Den første fikk placebo-injeksjoner hver uke i 52 uker. Den andre fikk 20 mg Humira hver uke i 52 uker. Den tredje gruppen fikk 40 mg Humira 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 Humira/MTX annenhver uke i inntil 10 år.

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

RA-studie V vurderte 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 vurderte effekten av kombinasjonsbehandling Humira 40 mg annenhver uke/metotreksat, Humira 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 Humira 40 mg ble gitt annenhver uke i opptil 10 år.

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

#### ACR-respons

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

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

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

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

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

<sup>c</sup> MTX = metotreksat

**\*\*p < 0,01, Humira *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 Humira annenhver uke fortsatte 114 pasienter behandling med 40 mg Humira 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 Humira 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 Humira samt standardomsorg statistisk signifikant bedre enn hos pasienter som fikk placebo samt standardomsorg ( $p < 0,001$ ).

I RA-studiene I-IV oppnådde Humira-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 Humira og metotreksat til raskere og signifikant større ACR-responser enn metotreksat monoterapi og Humira monoterapi ved uke 52, og responsene vedvarte ved uke 104 (se tabell 9).

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

| Respons                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | MTX<br>n=257 | Humira<br>n=274 | Humira/MTX<br>n=268 | p-verdi <sup>a</sup> | p-verdi <sup>b</sup> | p-verdi <sup>c</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| ACR 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |              |                 |                     |                      |                      |                      |
| Uke 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 62,6 %       | 54,4 %          | 72,8 %              | 0,013                | < 0,001              | 0,043                |
| Uke 104                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 56,0 %       | 49,3 %          | 69,4 %              | 0,002                | < 0,001              | 0,140                |
| ACR 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |              |                 |                     |                      |                      |                      |
| Uke 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 45,9 %       | 41,2 %          | 61,6 %              | < 0,001              | < 0,001              | 0,317                |
| Uke 104                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 42,8 %       | 36,9 %          | 59,0 %              | < 0,001              | < 0,001              | 0,162                |
| ACR 70                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |              |                 |                     |                      |                      |                      |
| Uke 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 27,2 %       | 25,9 %          | 45,5 %              | < 0,001              | < 0,001              | 0,656                |
| Uke 104                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 28,4 %       | 28,1 %          | 46,6 %              | < 0,001              | < 0,001              | 0,864                |
| a. p-verdien er fra den parvise sammenligningen av metotreksat monoterapi og Humira/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U testen.<br>b. p-verdien er fra den parvise sammenligningen av Humira monoterapi og Humira/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U testen.<br>c. p-verdien er fra den parvise sammenligningen av Humira 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 Humira 40 mg annenhver uke, fortsatte 170 pasienter med Humira 40 mg annenhver uke i 10 år. Av disse hadde 154 pasienter (90,6 %) ACR 20-respons, 127 pasienter (74,7 %) hadde ACR 50-respons og 102 pasienter (60,0 %) hadde ACR 70-respons.

Ved uke 52 oppnådde 42,9 % av pasientene som fikk kombinasjonsbehandling med Humira/metotreksat klinisk remisjon (DAS28 (CRP) < 2,6) sammenlignet med 20,6 % av pasientene som fikk metotreksat monoterapi og 23,4 % av pasientene som fikk Humira monoterapi. Kombinasjonsbehandling med Humira/metotreksat var klinisk og statistisk bedre enn metotreksat ( $p < 0,001$ ) og Humira monoterapi ( $p < 0,001$ ), for å oppnå en lettere sykdomstilstand, for pasienter som nylig var diagnostisert med moderat til alvorlig revmatoid artritt. Responsen for de to monoterapiarmene var lik ( $p = 0,447$ ). Av 342 pasienter opprinnelig randomisert til Humira monoterapi eller Humira/metotreksat kombinasjonsbehandling, som ble inkludert i den åpne forlengelsesfasen, fullførte 171 pasienter 10 år med Humira-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 Humira 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. Humira/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 Humira 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 Humira annenhver uke ble radiografisk undersøkt etter 10 år. Blant disse viste 40 pasienter ingen progresjon på strukturell skade, definert ved forandring fra baseline i mTSS på 0,5 eller lavere.

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

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

<sup>a</sup>metotreksat

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

<sup>c</sup>Basert på rankanalyse

<sup>d</sup>Joint Space Narrowing

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

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

|                   | MTX<br>n=257<br>(95 % KI) | Humira<br>n=274<br>(95 % KI) | Humira/MTX<br>n=268<br>(95 % KI) | p-verdi <sup>a</sup> | p-verdi <sup>b</sup> | p-verdi <sup>c</sup> |
|-------------------|---------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Total Sharp Score | 5,7 (4,2-7,3)             | 3,0 (1,7-4,3)                | 1,3 (0,5-2,1)                    | < 0,001              | 0,0020               | < 0,001              |
| 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                |

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

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

<sup>c</sup>p-verdien er fra den parvise sammenligningen av Humira 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 Humira/metotreksat (henholdsvis 63,8 % og 61,2 %) sammenlignet med metotreksat monoterapi (henholdsvis 37,4 % og 33,5 %,  $p < 0,001$ ) og Humira 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, Humira monoterapi og Humira/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 Humira 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 Humira 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 Humira/metotreksat i forhold til metotreksat monoterapi og Humira 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)*

Humira 40 mg annenhver uke ble vurdert i to randomiserte, 24 ukers, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med 393 pasienter som hadde aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) (gjennomsnittlig score for sykdomsaktivitet [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 6,3 i alle gruppene ved behandlingsstart), og som hadde respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling. 79 (20,1 %) av pasientene ble behandlet samtidig med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs), og 37 (9,4 %) av pasientene ble behandlet samtidig med glukokortikoider. Den blinde perioden ble etterfulgt av en åpen behandlingsperiode hvor pasientene fikk Humira 40 mg annenhver uke subkutan i inntil 28 uker. Pasienter ( $n=215$ , 54,7 %) som ikke klarte å oppnå ASAS 20 i uke 12 eller 16 eller 20 fikk behandling med adalimumab 40 mg annenhver uke subkutan 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 Humira sammenlignet med placebo. Signifikant respons ble observert først i uke 2 og vedvarte i 24 uker (tabell 12).



**Tabell 12**  
**Effektrespons hos pasienter med ankyloserende spondylitt (AS) i placebokontrollert studie –**  
**Studie I**  
**Reduksjon av sykdomstegn og symptomer**

| Respons                | Placebo<br>N=107 | Humira<br>N=208 |
|------------------------|------------------|-----------------|
| ASAS <sup>a</sup> 20   |                  |                 |
| Uke 2                  | 16 %             | 42 %***         |
| Uke 12                 | 21 %             | 58 %***         |
| Uke 24                 | 19 %             | 51 %***         |
| ASAS 50                |                  |                 |
| Uke 2                  | 3 %              | 16 %***         |
| Uke 12                 | 10 %             | 38 %***         |
| Uke 24                 | 11 %             | 35 %***         |
| ASAS 70                |                  |                 |
| Uke 2                  | 0 %              | 7 %**           |
| Uke 12                 | 5 %              | 23 %***         |
| Uke 24                 | 8 %              | 24 %***         |
|                        |                  |                 |
| BASDAI <sup>b</sup> 50 |                  |                 |
| Uke 2                  | 4 %              | 20 %***         |
| Uke 12                 | 16 %             | 45 %***         |
| Uke 24                 | 15 %             | 42 %***         |

\*\*\*, \*\* Statistisk signifikant ved  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$  for alle sammenligninger mellom Humira og placebo ved ukene 2, 12 og 24

<sup>a</sup> Assessments in Ankylosing Spondylitis

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Pasientene som ble behandlet med Humira hadde signifikant større forbedring i både SF36 og Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) ved uke 12, og dette vedvarte til uke 24.

Lignende tendenser (ikke alle statistisk signifikante) ble sett i en mindre randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert AS-studie II med 82 voksne pasienter med aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt).

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

Sikkerhet og effekt av Humira ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblinde placebokontrollerte studier hos pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt (nr-axSpA). Studie nr-axSpA I vurderte pasienter med aktiv nr-axSpA. Studie nr-axSpA II var en seponeringsstudie hos aktive nr-axSpA-pasienter som oppnådde remisjon under behandling med Humira i åpen studieperiode.

#### Studie nr-axSpA I

I studie nr-axSpA I ble Humira 40 mg annenhver uke undersøkt hos 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 Humira og 6,5 for pasienter som fikk placebo) som har hatt utilstrekkelig respons på eller intoleranse overfor  $\geq 1$  NSAIDs, eller en kontraindikasjon for NSAIDs.

33 (18 %) pasienter ble samtidig behandlet med sykdomsmodifiserende anti-revmatiske legemidler, og 146 (79 %) pasienter med NSAIDs ved baseline. Den dobbeltblinde perioden ble etterfulgt av en åpen behandlingsperiode hvor pasientene får Humira 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 Humira sammenlignet med placebo (tabell 13).

**Tabell 13**  
**Effektrespons i placebokontrollert studie nr-axSpA I**

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

<sup>a</sup> Assessment of SpondyloArthritis International Society

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

<sup>c</sup> Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

<sup>d</sup> gjennomsnittlig endring fra baseline

<sup>e</sup> n=91 placebo og n=87 Humira

<sup>f</sup> høysensitivt C-reaktivt protein (mg/l)

<sup>g</sup> n=73 placebo og n=70 Humira

<sup>h</sup> Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

<sup>i</sup> n=84 placebo og Humira

<sup>j</sup> n=82 placebo og n=85 Humira

\*\*\*, \*\*, \* Statistisk signifikant ved  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$  og  $< 0,05$  for alle sammenligninger mellom Humira og placebo.

I den åpne forlengelsesstudien ble forbedringer i tegn og symptomer opprettholdt ved behandling med Humira 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 Humira til og med henholdsvis uke 156 og uke 104.

#### Livskvalitet og fysisk funksjon

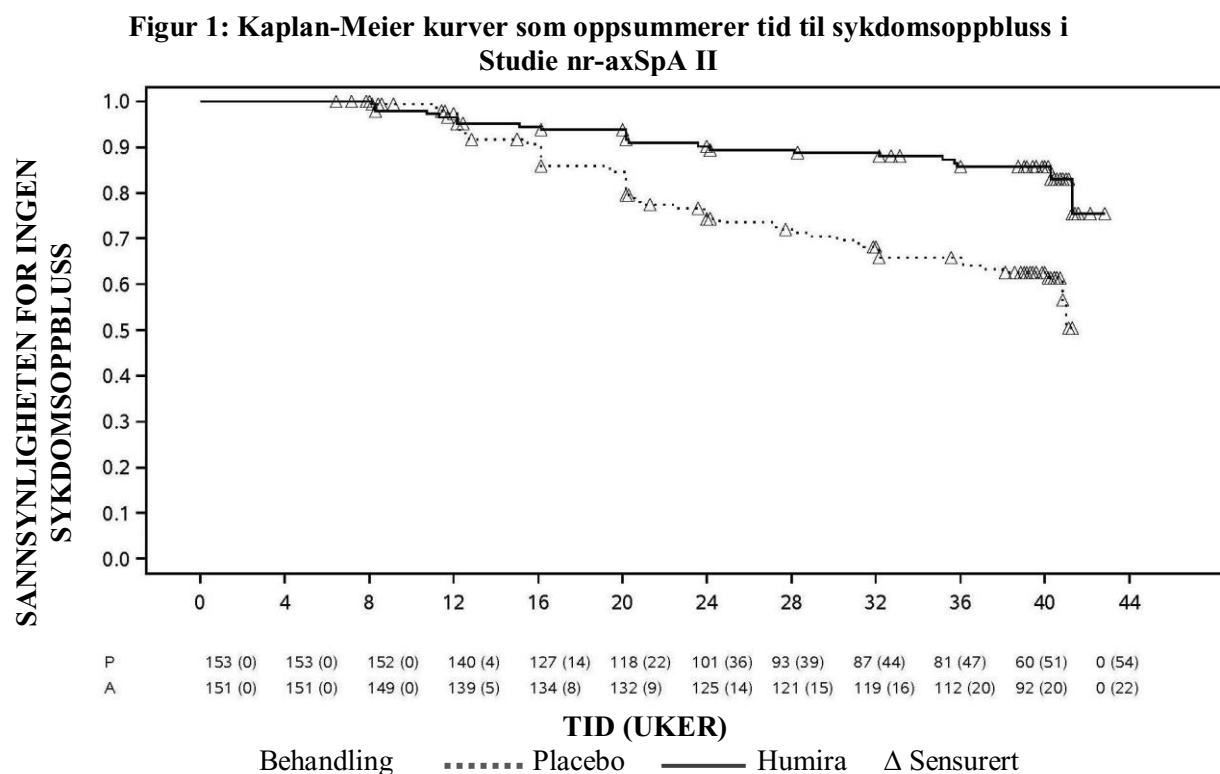
Helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble vurdert ved hjelp av spørreskjemaene HAQ-S og SF-36. Humira viste statistisk signifikant større forbedring i HAQ-S total score og SF-36 «Physical Component Score» (PCS) fra baseline til uke 12 sammenlignet med placebo. Forbedring i helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble opprettholdt under den åpne forlengelsen til og med uke 156.

#### Studie nr-axSpA II

673 pasienter med aktiv nr-axSpA (gjennomsnittlig baseline sykdomsaktivitet [BASDAI] var 7,0) som hadde en utilstrekkelig respons til  $\geq 2$  NSAIDs, eller en intoleranse for eller en kontraindikasjon for NSAIDs ble inkludert i den åpne studieperioden av nr-axSpA II hvor de fikk Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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).



Merk: P = Placebo (Antall med risiko for oppbluss (har fått oppbluss)); A = HUMIRA (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 Humira, 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 Humira-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**  
**Effektrespons i den placebokontrollerte perioden for studie nr-axSpA II**

| <b>Dobbeltblind<br/>Respons ved uke 68</b> | <b>Placebo<br/>N=153</b> | <b>Humira<br/>N=152</b> |
|--------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| ASAS <sup>a,b</sup> 20                     | 47,1 %                   | 70,4 %***               |
| ASAS <sup>a,b</sup> 40                     | 45,8 %                   | 65,8 %***               |
| ASAS <sup>a</sup> delvis remisjon          | 26,8 %                   | 42,1 %**                |
| ASDAS <sup>c</sup> inaktiv sykdom          | 33,3 %                   | 57,2 %***               |
| Delvis sykdomsoppbluss <sup>d</sup>        | 64,1 %                   | 40,8 %***               |

<sup>a</sup> Assessment of SpondyloArthritis international Society

<sup>b</sup> Baseline er definert som åpen studieperiode baseline når pasienter har aktiv sykdom.

<sup>c</sup> Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

<sup>d</sup> Delvis oppbluss er definert som ASDAS  $\geq 1,3$ , men  $< 2,1$  på 2 etterfølgende studiebesøk.

\*\*\*, \*\* Statistisk signifikant ved henholdsvis  $p < 0,001$  og  $p < 0,01$  for alle sammenligninger mellom Humira og placebo.

#### *Psoriasisartritt*

Humira 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 Humira ble gitt annenhver uke.

Det er utilstrekkelig dokumentasjon av effekten av Humira hos pasienter med ankyloserende spondylittlignende psoriasisleddskade på grunn av lavt antall pasienter i studien.

**Tabell 15**  
**ACR-respons i placebokontrollerte studier av psoriasisartritt**  
**(Prosent av pasientene)**

| Respons | PsA-studie I     |                 | PsA-studie II   |                |
|---------|------------------|-----------------|-----------------|----------------|
|         | Placebo<br>N=162 | Humira<br>N=151 | Placebo<br>N=49 | Humira<br>N=51 |
| ACR 20  |                  |                 |                 |                |
| Uke 12  | 14 %             | 58 %***         | 16 %            | 39 %*          |
| Uke 24  | 15 %             | 57 %***         | N/A             | N/A            |
| ACR 50  |                  |                 |                 |                |
| Uke 12  | 4 %              | 36 %***         | 2 %             | 25 %***        |
| Uke 24  | 6 %              | 39 %***         | N/A             | N/A            |
| ACR 70  |                  |                 |                 |                |
| Uke 12  | 1 %              | 20 %***         | 0 %             | 14 %*          |
| Uke 24  | 1 %              | 23 %***         | N/A             | N/A            |

\*\*\*  $p < 0,001$  for alle sammenligninger mellom Humira og placebo

\*  $p < 0,05$  for alle sammenligninger mellom Humira 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 uke 24 i den dobbeltblinde delen av studien da pasientene fikk Humira eller placebo, og ved uke 48 da alle pasienter var med i den åpne delen og fikk Humira. En modifisert Total Sharp Score (mTSS) som inkluderte distale interfalangeale ledd (dvs. ikke identisk til TSS brukt for revmatoid artritt), var brukt.

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

Hos pasienter som var behandlet med Humira 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 Humira 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 Humira har vært undersøkt hos voksne pasienter med kronisk plakksoriasis ( $\geq 10$  % BSA og Psoriasis Area and Severity Index (PASI)  $\geq 12$  eller  $\geq 10$ ) som var kandidater for systemisk behandling eller lysbehandling i randomiserte, dobbeltblinde studier. I psoriasisstudiene I og II var 73 % av pasientene tidligere behandlet med systemisk behandling eller lysbehandling. Sikkerhet og effekt av Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira *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 Humira etterfulgt av 40 mg annenhver uke (starter en uke etter den første dosen) i 16 uker. Det finnes ingen data som sammenligner Humira 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 Humira 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**  
**Psoriasis Studie I (REVEAL)**  
**Effektresultater ved uke 16**

|                                                                                                  | <b>Placebo</b><br><b>N=398</b><br><b>n (%)</b> | <b>Humira 40 mg</b><br><b>annenhver uke</b><br><b>N=814</b><br><b>n (%)</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>≥ PASI 75<sup>a</sup></b>                                                                     | 26 (6,5)                                       | 578 (70,9) <sup>b</sup>                                                     |
| <b>PASI 100</b>                                                                                  | 3 (0,8)                                        | 163 (20,0) <sup>b</sup>                                                     |
| <b>PGA: «Klar»/minimal</b>                                                                       | 17 (4,3)                                       | 506 (62,2) <sup>b</sup>                                                     |
| <sup>a</sup> Prosent av pasienter som oppnådde PASI 75-respons ble regnet som senterjustert rate |                                                |                                                                             |
| <sup>b</sup> p < 0,001, Humira <i>versus</i> placebo                                             |                                                |                                                                             |

**Tabell 17**  
**Psoriasis Studie II (CHAMPION)**  
**Effektresultater ved uke 16**

|                                                         | <b>Placebo</b><br><b>N=53</b><br><b>n (%)</b> | <b>Metotreksat</b><br><b>N=110</b><br><b>n (%)</b> | <b>Humira 40 mg</b><br><b>annenhver uke</b><br><b>N=108</b><br><b>n (%)</b> |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>≥ PASI 75</b>                                        | 10 (18,9)                                     | 39 (35,5)                                          | 86 (79,6) <sup>a, b</sup>                                                   |
| <b>PASI 100</b>                                         | 1 (1,9)                                       | 8 (7,3)                                            | 18 (16,7) <sup>c, d</sup>                                                   |
| <b>PGA: «Klar»/minimal</b>                              | 6 (11,3)                                      | 33 (30,0)                                          | 79 (73,1) <sup>a, b</sup>                                                   |
| <sup>a</sup> p < 0,001 Humira <i>versus</i> placebo     |                                               |                                                    |                                                                             |
| <sup>b</sup> p < 0,001 Humira <i>versus</i> metotreksat |                                               |                                                    |                                                                             |
| <sup>c</sup> p < 0,01 Humira <i>versus</i> placebo      |                                               |                                                    |                                                                             |
| <sup>d</sup> p < 0,05 Humira <i>versus</i> 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 Humira 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 Humira i psoriasisstudie I i 52 uker, og fortsatte med Humira 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 vurdert. 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 Humira *versus* placebo hos 72 pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis og hånd og/eller fot psoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg Humira 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 Humira 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 Humira *versus* placebo hos 217 voksne pasienter med moderat til alvorlig neglepsoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg Humira 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 Humirabehandling 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 Humira 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 Effektsresultater ved 16, 26 og 52 uker**

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

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

### *Hidrosadenitt*

Sikkerhet og effekt av Humira ble vurdert i randomiserte, dobbeltblinde, placebo-kontrollerte studier og en åpen forlengelsesstudie hos voksne pasienter med moderat til alvorlig hidrosadenitt (HS) som var intolerante, hadde en kontraindikasjon eller en utilstrekkelig respons over minst en 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 Humira med en startdose på 160 mg ved uke 0, 80 mg ved uke 2 og 40 mg hver uke ved uke 4 til uke 11. Samtidig behandling med antibiotika ble ikke tillatt under studien. Etter 12 ukers behandling ble pasientene som fikk Humira i periode A re-randomisert i periode B til én av

tre behandlingsgrupper (40 mg Humira hver uke, 40 mg Humira annenhver uke, eller placebo fra uke 12 til uke 35). Pasientene som fikk placebo i periode A ble gitt Humira 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 Humira 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 Humira i periode A re-randomisert i periode B til én av tre behandlingsgrupper (40 mg Humira hver uke, 40 mg Humira 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 Humira ble administrert hver uke. Gjennomsnittlig eksponering i alle adalimumab-populasjoner var 762 dager. Pasientene brukte topikal antiseptisk vask daglig gjennom alle de tre studiene.

### Klinisk respons

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

Ved uke 12 oppnådde en signifikant høyere andel pasienter behandlet med Humira 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 Humira 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                | Humira 40 mg Ukentlig   | Placebo              | Humira 40 mg Ukentlig  |
| Hidrosadenitt<br>Klinisk respons (HiSCR) <sup>a</sup>                                                                                                                                                  | N = 154<br>40 (26,0 %) | N = 153<br>64 (41,8 %)* | N=163<br>45 (27,6 %) | N=163<br>96 (58,9 %)** |
| ≥ 30 % Reduksjon i<br>hudsmarter <sup>b</sup>                                                                                                                                                          | N = 109<br>27 (24,8 %) | N = 122<br>34 (27,9 %)  | N=111<br>23 (20,7 %) | N=105<br>48 (45,7 %)** |
| * $p < 0,05$ , ** $p < 0,001$ , Humira versus placebo                                                                                                                                                  |                        |                         |                      |                        |
| <sup>a</sup> Blant alle randomiserte pasienter.                                                                                                                                                        |                        |                         |                      |                        |
| <sup>b</sup> Blant pasienter med HS-relaterte hudsmarter vurdert til ≥ 3 ved baseline, basert på «Numerisk Rating Scale» 0-10; 0 = ingen hudsmarter, 10 = hudsmarter så sterke man kan forestille seg. |                        |                         |                      |                        |

Behandling med 40 mg Humira 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 Humiragruppen, 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 Humira ukentlig med minst en delvis respons ved uke 12, var HiSCR raten ved uke 36 høyere hos pasienter som fortsatte behandling med Humira ukentlig, enn hos pasienter der doseringsfrekvensen ble redusert til annenhver uke eller der behandlingen ble stoppet (se tabell 20).

**Tabell 20: Andel av pasienter<sup>a</sup> som oppnådde HiSCR<sup>b</sup> ved uke 24 og 36 etter behandlingsendring fra ukentlig Humira ved uke 12**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Placebo<br/>(behandlingsstans)<br/>N = 73</b> | <b>Humira 40 mg<br/>annenhver uke<br/>N = 70</b> | <b>Humira 40 mg<br/>ukentlig<br/>N = 70</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Uke 24                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 24 (32,9 %)                                      | 36 (51,4 %)                                      | 40 (57,1 %)                                 |
| Uke 36                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 22 (30,1 %)                                      | 28 (40,0 %)                                      | 39 (55,7 %)                                 |
| <sup>a</sup> Pasienter med minst en delvis respons på Humira 40 mg ukentlig etter 12 ukers behandling.<br><sup>b</sup> Pasienter som oppfylte protokollspesifiserte kriterier for tap av respons eller ingen forbedring ble pålagt å avbryte studiene og ble regnet som ikke-respondere. |                                                  |                                                  |                                             |

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

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

### *Crohns sykdom*

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

Induksjon av klinisk remisjon (definert som CDAI  $< 150$ ) ble vurdert i to studier, CD-studie I (CLASSIC I) og CD-studie II (GAIN). I CD-studie I ble 299 pasienter som aldri hadde brukt TNF-antagonister randomisert til en av fire behandlingsgrupper; placebo ved uke 0 og 2, 160 mg Humira 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 Humira 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 vurdert videre.

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

CD-studie I og CD-studie II induksjon av remisjon og responsnivåer er vist i tabell 21.

**Tabell 21**  
**Induksjon av klinisk remisjon og respons**  
**(Prosent av pasientene)**

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

Alle p-verdiene er parvise sammenligninger av forholdene Humira *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 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)**

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

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

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

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

Blant pasienter som ikke viste respons ved uke 4, oppnådde 43 % av dem som fikk vedlikeholdsdose med Humira 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 Humira 80/40 mg og Humira 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 Humira 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 Humira ved uke 0 etterfulgt av 80 mg ved uke 2, eller 80 mg Humira ved uke 0 etterfulgt av 40 mg ved uke 2. Etter uke 2 fikk pasientene i begge adalimumab-armene 40 mg annenhver uke. Klinisk remisjon (definert som Mayo score  $\leq 2$  uten subscore  $> 1$ ) ble vurdert ved uke 8.

I studien UC-II fikk 248 pasienter 160 mg Humira 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 Humira 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 Humira i studien UC-II og som var i remisjon ved uke 8, var 21/41 (51%) også i remisjon ved uke 52.

Resultater for studiepopulasjonen fra UC-II er vist i tabell 23.

**Tabell 23**  
**Respons, remisjon og tilheling av slimhinner i studie UC-II**  
**(Prosent av pasientene)**

|                                                   | Placebo        | Humira 40 mg<br>annenhver uke |
|---------------------------------------------------|----------------|-------------------------------|
| Uke 52                                            | N=246          | N=248                         |
| Klinisk respons                                   | 18 %           | 30 %*                         |
| Klinisk remisjon                                  | 9 %            | 17 %*                         |
| Tilheling av slimhinner                           | 15 %           | 25 %*                         |
| Steroid-fri remisjon $\geq 90$ dager <sup>a</sup> | 6 %<br>(N=140) | 13 %*<br>(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  $\leq 2$  med ingen subscore  $> 1$ ;

Klinisk respons er reduksjon fra baseline i Mayo score  $\geq 3$  poeng og  $\geq 30$  % pluss en reduksjon i rektal blødning subscore [RMS]  $\geq 1$  eller en absolutt RBS på 0 eller 1;

\*p < 0,05 for Humira vs. placebo, parvis sammenligning av proporsjoner

\*\*p < 0,001 for Humira vs. placebo, parvis sammenligning av proporsjoner

<sup>a</sup> 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  $\geq 90$  dager ved uke 52.

Omtrent 40 % av pasientene i studien UC-II hadde tidligere vært behandlet med TNF-antagonisten infliximab uten tilfredsstillende effekt. Effekten av adalimumab hos disse pasientene ble redusert sammenlignet med det hos anti-TNF-naive pasienter. Blant pasienter som hadde mislyktes tidligere anti-TNF behandling, ble remisjon ved uke 52 oppnådd av 3 % på placebo og 10 % på adalimumab.

Pasienter fra studiene UC-I og UC-II hadde muligheten til å gå over i en åpen langsiktig forlengelsesstudie (UC-III). Etter 3 års behandling med adalimumab, fortsatte 75 % (301/402) å være i klinisk remisjon per partiell Mayo score.

#### Forekomst av sykehusinnleggelser

I løpet av 52 uker i studiene UC-I og UC-II, ble det observert lavere forekomst av sykehusinnleggelser uansett årsak og UC-relaterte sykehusinnleggelser for behandlingsgruppen som fikk adalimumab sammenlignet med placebogruppen. Antall sykehusinnleggelser uansett årsak i adalimumabgruppen var 0,18 per pasientår vs. 0,26 per pasientår i placebogruppen og tilsvarende utfall for UC-relaterte sykehusinnleggelser var 0,12 per pasientår vs. 0,22 per pasientår.

#### Livskvalitet

Behandling med adalimumab, i studien UC-II, førte til forbedring i IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) score.

#### Uveitt

I to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (UV I og II) ble sikkerhet og effekt av Humira vurdert hos voksne pasienter med ikke-infeksiøs intermediaær, posterior og panuveitt, med unntak av pasienter med isolert anterior uveitt. Pasienter fikk placebo eller Humira med en

oppstartsdose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg annenhver uke med start én uke etter oppstartsdosen. Samtidig behandling med stabile doser av ett ikke-biologisk immunsuppressivt legemiddel var tillatt.

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

Studie UV II undersøkte 226 pasienter med inaktiv uveitt, som krever kronisk behandling med kortikosteroider (oral prednison 10-35 mg/dag) ved baseline for å kontrollere sykdommen. Pasientene gjennomgikk deretter et obligatoisk nedtrappingsregime med fullstendig seponering av kortikosteroider ved uke 19.

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

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

### Klinisk respons

Resultatene fra begge studiene viste statistisk signifikant reduksjon i risiko for behandlingssvikt hos pasienter behandlet med Humira *versus* pasienter som fikk placebo (se tabell 24). Begge studiene viste en tidlig og vedvarende effekt av Humira på andelen av pasienter som opplevde behandlingssvikt *versus* pasienter som fikk placebo (se figur 2).

**Tabell 24**  
**Tid til behandlingssvikt i studiene UV I og UV II**

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

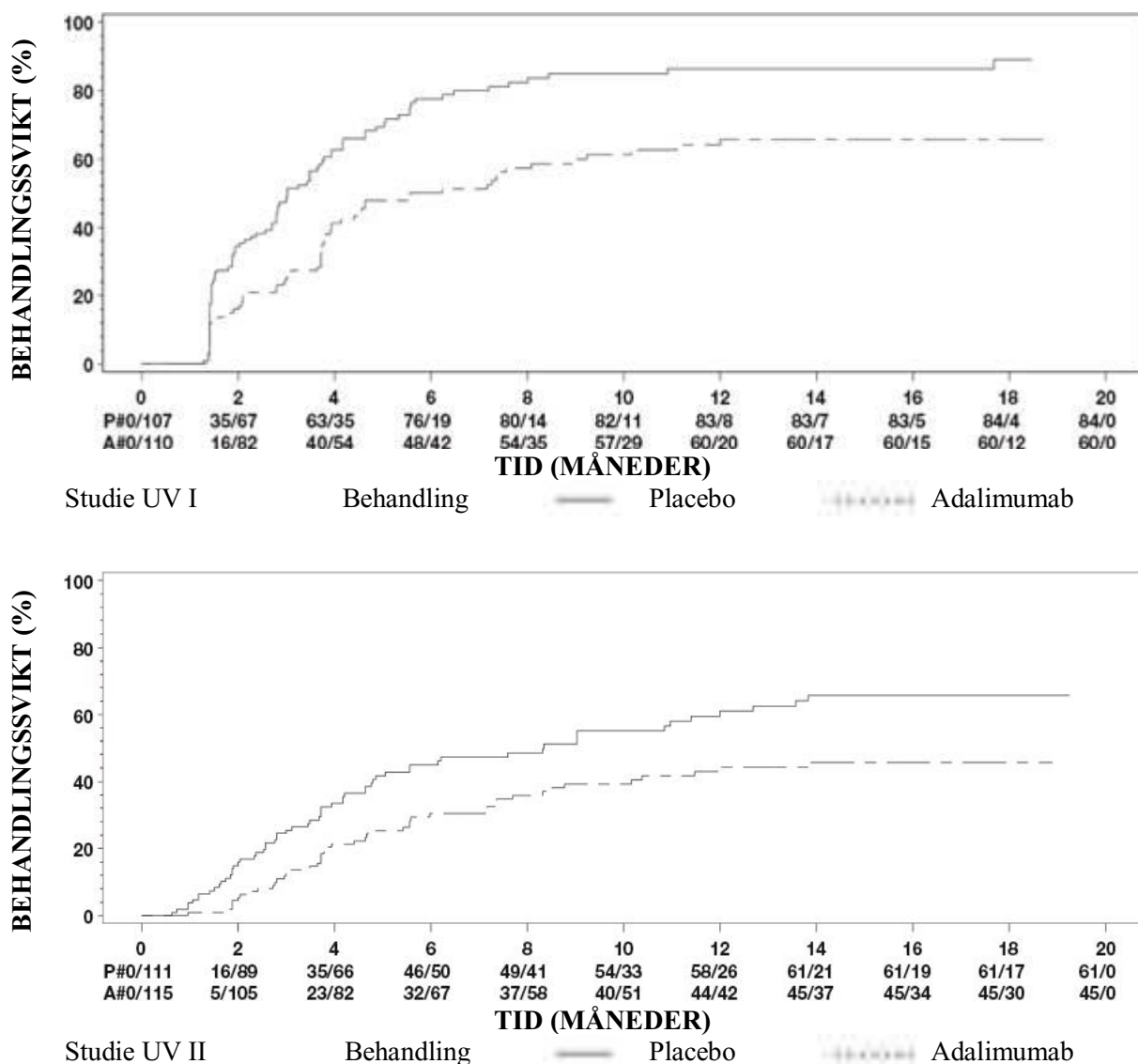
Merk: Behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (studie UV I), eller ved eller etter uke 2 (studie UV II), ble regnet som en hendelse. Frafall som skyldtes andre årsaker enn behandlingssvikt ble sensurert på tidspunktet for frafall.

<sup>a</sup> HR av adalimumab vs placebo fra «proportional hazards regression» med behandling som faktor.

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

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

**Figur 2: Kaplan-Meier kurver som oppsummerer tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (studie UV I) eller uke 2 (studie UV II)**



Merk: P# = Placebo (Antall hendelser/Antall i risiko); A# = Humira (Antall hendelser/Antall i risiko).

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

Av de 424 pasientene som ble inkludert i den ukontrollerte langtidsforlengelsesstudien av UV I og UV II, ble 60 pasienter vurdert som ikke-kvalifiserte (f.eks. på grunn av avvik eller på grunn av komplikasjoner sekundært til diabetisk retinopati, på grunn av 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 Humira 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 Humira 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.

Pasienter i revmatoid artritt studiene I, II og III ble testet ved flere tidspunkter med hensyn på antistoffer mot adalimumab i løpet av perioden fra 6 til 12 måneder. I de pivotale studiene ble det identifisert antistoffer mot adalimumab hos 5,5 % (58/1053) av pasientene som var behandlet med adalimumab, sammenlignet med 0,5 % (2/370) hos dem som fikk placebo. Hos pasientene som ikke fikk metotreksat samtidig var forekomsten 12,4 % sammenlignet med 0,6 % når adalimumab ble gitt som tillegg til metotreksat.

Hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 4 til 17 år, ble anti-adalimumab antistoffer identifisert hos 15,8 % (27/171) av pasientene som var behandlet med adalimumab. Hos pasienter som ikke hadde fått metotreksat samtidig var forekomsten 25,6 % (22/86) sammenlignet med 5,9 % (5/85) når adalimumab var brukt i tillegg til metotreksat. Hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 2 til < 4 år eller over 4 år med en kroppsvekt på < 15 kg, ble anti-adalimumab antistoffer identifisert hos 7 % (1/15) av pasientene, og den ene pasienten brukte metotreksat samtidig.

Hos pasienter med entesittrelatert artritt, ble anti-adalimumab antistoff identifisert hos 10,9 % (5/46) av pasientene som var behandlet med adalimumab. Hos pasienter som ikke hadde fått metotreksat samtidig var forekomsten 13,6 % (3/22) sammenlignet med 8,3 % (2/24) når adalimumab var brukt i tillegg til metotreksat.

Hos pasienter med psoriasisartritt ble anti-adalimumab antistoffer identifisert hos 38/376 pasienter (10 %) som var behandlet med adalimumab. Hos pasienter som ikke samtidig hadde fått metotreksat var forekomsten 13,5 % (24/178 pasienter), sammenlignet med 7 % (14/198 pasienter) når adalimumab var brukt i tillegg til metotreksat.

Hos pasienter med ankyloserende spondylitt (Bekhterevs sykdom) som ble behandlet med adalimumab ble anti-adalimumab antistoffer identifisert hos 17/204 pasienter (8,3 %). Hos pasienter som ikke samtidig hadde fått metotreksat var forekomsten 16/185 (8,6 %), sammenlignet med 1/19 (5,3 %) når adalimumab var brukt i tillegg til metotreksat.

Hos pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt ble anti-adalimumab antistoffer identifisert hos 8/152 pasienter (5,3 %) som ble kontinuerlig behandlet med adalimumab.

Hos pasienter med Crohns sykdom ble anti-adalimumab antistoffer påvist hos 7/269 pasienter (2,6 %) og hos 19/487 pasienter (3,9 %) med ulcerøs kolitt.

Hos voksne pasienter med psoriasis ble anti-adalimumab antistoffer påvist hos 77/920 pasienter (8,4 %) behandlet med adalimumab som monoterapi.

Hos voksne pasienter med plakkpsoriasis som hadde fått monoterapi med adalimumab over lang tid og hadde deltatt i en seponerings- og gjentatt behandlingsstudie, var prosenten av adalimumab antistoffer etter gjenopptagelse av behandlingen (11 av 482 pasienter, 2,3 %) lik prosenten observert før avvenningen (11 av 590 pasienter, 1,9 %).

Hos pasienter med pediatrik psoriasis ble anti-adalimumab antistoffer påvist hos 5/38 pasienter (13 %) behandlet med 0,8 mg/kg adalimumab som monoterapi.

Hos pasienter med moderat til alvorlig hidrosadenitt ble anti-adalimumab antistoffer identifisert hos 10/99 pasienter (10,1 %) behandlet med adalimumab.

Hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv pediatrik Crohns sykdom ble anti-adalimumab antistoffer utviklet hos 3,3 % av pasientene behandlet med adalimumab.

Hos voksne pasienter med ikke-infeksiøs uveitt ble anti-adalimumab antistoffer påvist hos 4,8 % (12/249) av pasientene behandlet med adalimumab.

Hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv pediatrik ulcerøs kolitt ble anti-adalimumab antistoffer utviklet hos 3 % av pasientene behandlet med adalimumab.

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

#### Pediatrik populasjon

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

##### *Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)*

Sikkerhet og effekt av Humira 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 Humira ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppestudie hos 171 barn (4-17 år) med polyartikulær JIA. I den innledende fasen til open-label-delen (OL LI) ble pasientene stratifisert i to grupper; behandling med og uten metotreksat. Pasienter som var i den gruppen som ikke ble behandlet med metotreksat, hadde enten ikke brukt metotreksat tidligere eller de hadde sluttet med metotreksat minst to uker før start av studien. Pasientene sto på stabile doser av NSAIDs og/eller prednison ( $\leq 0,2$  mg/kg/dag eller 10 mg/dag maksimum). I OL LI-fasen fikk alle pasienter 24 mg/m<sup>2</sup> opptil maksimum 40 mg Humira 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 adalimumabdosen gitt 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 Humira 24 mg/m<sup>2</sup> opptil maksimum 40 mg eller placebo annenhver uke i ytterligere 32 uker eller inntil sykdommen blusset opp. Kriterier for sykdomsoppbluss var



definert som en forverring av  $\geq 30$  % siden behandlingsstart hos  $\geq 3$  til 6 pediatrik ACR kriterier,  $\geq 2$  aktive ledd og forbedring av  $> 30$  % hos ikke flere enn 1 av 6 kriterier. Etter 32 uker eller ved sykdomsoppbluss kunne pasientene inkluderes i den åpne forlengelsesfasen (OLE).

**Tabell 26**  
**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                                            | Humira/MTX<br>(n = 38) | Placebo/MTX<br>(n = 37)     | Humira<br>(n = 30) | Placebo<br>(n = 28)            |
| Sykdomsoppblussing ved slutten av 32 uker <sup>a</sup><br>(n/N) | 36,8 % (14/38)         | 64,9 % (24/37) <sup>b</sup> | 43,3 %<br>(13/30)  | 71,4 %<br>(20/28) <sup>c</sup> |
| Mediantiden til sykdomsoppblussing                              | > 32 uker              | 20 uker                     | > 32 uker          | 14 uker                        |

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

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

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

Blant de som responderte ved uke 16 (n=144) var pediatrik ACR 30/50/70/90 responser vedlikeholdt for opptil seks år i OLE-fasen hos pasienter som fikk Humira 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 Humira og metotreksat sammenlignet med Humira alene. På bakgrunn av disse resultatene anbefales Humira 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 Humira 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/m<sup>2</sup> kroppsoverflate opptil maksimum 20 mg Humira 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. Andelen 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 Humira gjennom hele denne perioden. I alt ble 20 personer behandlet i 60 uker eller lenger.

#### Entesittrelatert artritt

Sikkerhet og effekt av Humira ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet studie hos 46 pediatrik pasienter (6 til 17 år) med moderat entesittrelatert artritt. Pasientene ble randomisert til behandling med enten 24 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg Humira, eller placebo

annenhver uke i 12 uker. Den dobbeltblinde perioden ble etterfulgt av en åpen periode, hvor pasientene fikk 24 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg Humira subkutant annenhver uke i opptil ytterligere 192 uker. Det primære endepunktet var den prosentvise endring, fra baseline til uke 12, i antall aktive ledd med artritt (hevelse, som ikke skyldes 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 Humira-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 Humira-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 Humira ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 114 pediatrike pasienter fra alderen 4 år med alvorlig kronisk plakkpsoriasis (definert ved PGA  $\geq 4$  eller  $> 20$  % BSA eller  $> 10$  % BSA inkludert veldig tykke lesjoner eller PASI  $\geq 20$  eller PASI  $\geq 10$  inkludert klinisk relevant påvirkning av ansikt, genitalia eller hånd/fot) som var utilstrekkelig behandlet med topikal behandling og helioterapi eller lysbehandling.

Pasientene fikk enten Humira 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 Humira 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 <sup>a</sup><br>N=37 | Humira 0,8 mg/kg annenhver uke<br>N=38 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------|
| PASI 75 <sup>b</sup>                                                                                                               | 12 (32,4 %)              | 22 (57,9 %)                            |
| PGA: «Klar'/minimal <sup>c</sup>                                                                                                   | 15 (40,5 %)              | 23 (60,5 %)                            |
| <sup>a</sup> MTX = metotreksat<br><sup>b</sup> p=0,027, Humira 0,8 mg/kg vs. MTX<br><sup>c</sup> p=0,083, Humira 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. foverring 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 Humira 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 pediatrike pasienter ved lik eller hyppigere dosering (se pkt. 5.2).

## *Pediatrik Crohns sykdom*

Humira ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet klinisk studie designet for å vurdere 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 infliximab.

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

| 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 |

## Effekteresultater

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 29. Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler er presentert i tabell 30.

| <b>Tabell 29</b><br><b>Pediatrik CD studie</b><br><b>PCDAI klinisk remisjon og respons</b> |                                                                                  |                                                                             |                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|                                                                                            | <b>Standard dose</b><br><b>40/20 mg</b><br><b>annenhver uke</b><br><b>N = 93</b> | <b>Lav dose</b><br><b>20/10 mg</b><br><b>annenhver uke</b><br><b>N = 95</b> | <b>P-verdi*</b> |
| <b>Uke 26</b>                                                                              |                                                                                  |                                                                             |                 |
| Klinisk remisjon                                                                           | 38,7 %                                                                           | 28,4 %                                                                      | 0,075           |
| Klinisk respons                                                                            | 59,1 %                                                                           | 48,4 %                                                                      | 0,073           |
| <b>Uke 52</b>                                                                              |                                                                                  |                                                                             |                 |
| Klinisk remisjon                                                                           | 33,3 %                                                                           | 23,2 %                                                                      | 0,100           |
| Klinisk respons                                                                            | 41,9 %                                                                           | 28,4 %                                                                      | 0,038           |
| *p-verdi for standard dose <i>versus</i> lav dose sammenligning.                           |                                                                                  |                                                                             |                 |

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

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

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

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

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

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

Ett hundre pasienter (n=100) fra Pediatrik 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.

#### *Pediatrik ulcerøs kolitt*

Sikkerhet og effekt av Humira 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 Humira 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 Humira 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  $\geq 2$  poeng og  $\geq 30$  % fra baseline) randomisert likt til dobbeltblindet vedlikeholdsbehandling med Humira 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  $\leq 2$  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 Humira-induksjonsgruppene er vist i tabell 31.

**Tabell 31: Klinisk remisjon iht. PMS ved uke 8**

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

Hos pasienter som fikk Humira 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  $\geq 3$  poeng og  $\geq 30$  % fra baseline) hos pasienter med respons ved uke 8, slimhinnetilheling (definert som Mayo endoskopi subscore  $\leq 1$ ) hos pasienter med respons ved uke 8, klinisk remisjon iht. FMS hos pasienter i remisjon ved uke 8, og andelen pasienter i kortikosteroidfri remisjon iht. FMS hos pasienter med respons ved uke 8 vurdert ved uke 52 (tabell 32).

**Tabell 32: Effektresultater ved uke 52**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Humira<sup>a</sup><br/>Maksimalt 40 mg<br/>annenhver uke<br/>N = 31</b> | <b>Humira<sup>b</sup><br/>Maksimalt 40 mg<br/>hver uke<br/>N = 31</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Klinisk remisjon hos uke 8 PMS-respondere                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 9/31 (29,0 %)                                                              | 14/31 (45,2 %)                                                        |
| Klinisk respons hos uke 8 PMS-respondere                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 19/31 (61,3 %)                                                             | 21/31 (67,7 %)                                                        |
| Slimhinnetilheling hos uke 8 PMS-respondere                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 12/31 (38,7 %)                                                             | 16/31 (51,6 %)                                                        |
| Klinisk remisjon hos uke 8 PMS-pasienter i remisjon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 9/21 (42,9 %)                                                              | 10/22 (45,5 %)                                                        |
| Kortikosteroidfri remisjon hos uke 8 PMS-respondere <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 4/13 (30,8 %)                                                              | 5/16 (31,3 %)                                                         |
| <sup>a</sup> Humira 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke<br><sup>b</sup> Humira 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke<br><sup>c</sup> Hos pasienter som samtidig fikk kortikosteroider ved baseline<br>Merknad: Pasienter med manglende verdier ved uke 52 eller som ble randomisert til å få gjentatt induksjons- eller vedlikeholdsbehandling ble ansett som ikke-responderende for endepunktene ved uke 52 |                                                                            |                                                                       |

Andre effektendepunkter inkluderte klinisk respons iht. Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) (definert som en reduksjon i PUCAI  $\geq$  20 poeng fra baseline) og klinisk remisjon iht. PUCAI (definert som PUCAI < 10) ved uke 8 og uke 52 (tabell 33).

**Tabell 33: Endepunktresultater iht. PUCAI**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Uke 8</b>                                                                              |                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Humira<sup>a</sup><br/>Maksimalt 160 mg ved uke<br/>0/placebo ved uke 1<br/>N = 30</b> | <b>Humira<sup>b,c</sup><br/>Maksimalt 160 mg ved<br/>uke 0 og uke 1<br/>N = 47</b> |
| Klinisk remisjon iht. PUCAI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 10/30 (33,3 %)                                                                            | 22/47 (46,8 %)                                                                     |
| Klinisk respons iht. PUCAI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 15/30 (50,0 %)                                                                            | 32/47 (68,1 %)                                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Uke 52</b>                                                                             |                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Humira<sup>d</sup><br/>Maksimalt 40 mg<br/>annenhver uke<br/>N = 31</b>                | <b>Humira<sup>e</sup><br/>Maksimalt 40 mg<br/>hver uke<br/>N = 31</b>              |
| 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 %)                                                                     |
| <sup>a</sup> Humira 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<br><sup>b</sup> Humira 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2<br><sup>c</sup> Inkluderer ikke åpen induksjonsdose med Humira 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2<br><sup>d</sup> Humira 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke<br><sup>e</sup> Humira 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke<br>Merknad 1: Begge induksjonsgrupper fikk 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) i uke 4 og uke 6<br>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 Humirabehandlede 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 Humira.

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

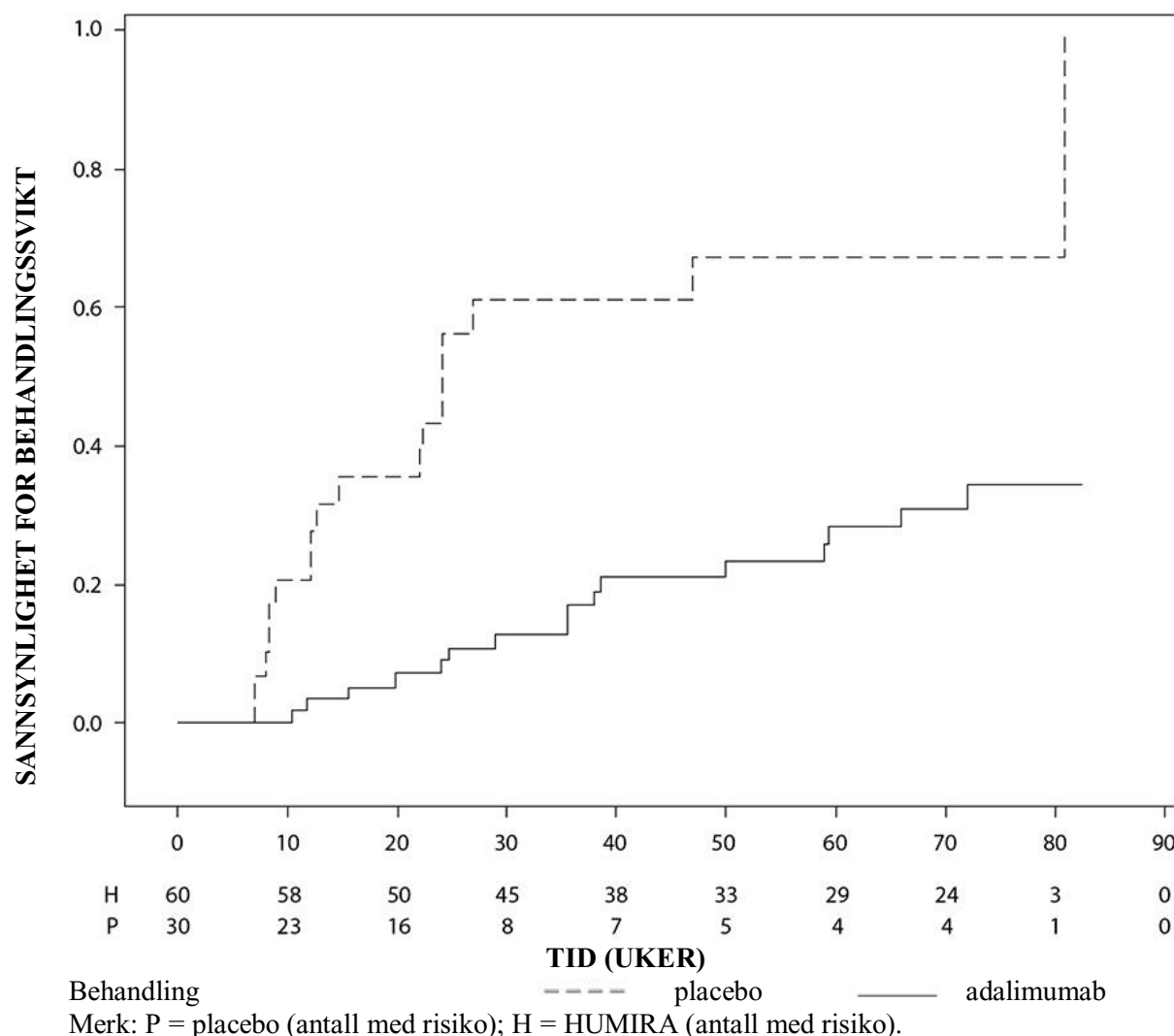
Sikkerhet og effekt av Humira ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 90 pediatriske pasienter mellom 2 og < 18 år med aktiv JIA-assosiert ikke-infeksiøs fremre uveitt, som ikke responderte på behandling etter minst 12 ukers behandling med metotreksat. Pasientene fikk enten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

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

#### Klinisk respons

Adalimumab forlenget tiden til behandlingssvikt signifikant, sammenlignet med placebo (se figur 3,  $p < 0,0001$  ved log rank test). Median tid til behandlingssvikt var 24,1 uker for pasienter behandlet med placebo. Det var ikke mulig å vurdere median tid til behandlingssvikt for pasienter behandlet med adalimumab, fordi mindre enn halvparten av pasientene opplevde behandlingssvikt. Adalimumab reduserte risikoen for behandlingssvikt signifikant med 75 % i forhold til placebo, som vist ved hazard ratio (HR = 0,25 [95 % KI: 0,12, 0,49]).

**Figur 3: Kaplan-Meier-kurve som viser tid til behandlingssvikt i studien med pediatrik uveitt**



## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon og distribusjon

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

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

Etter administrasjon av 24 mg/m<sup>2</sup> (maksimum 40 mg) subkutan annenhver uke hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) i alderen 4 til 17 år var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state (verdier målt fra uke 20 til 48) på  $5,6 \pm 5,6$  mikrog/ml (102 %



CV) 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<sup>2</sup> var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state  $6,0 \pm 6,1$  mikrog/ml (101 % CV) uten samtidig bruk av metotreksat og  $7,9 \pm 5,6$  mikrog/ml (71,2 % CV) ved samtidig bruk av metotreksat.

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

Etter subkutan administrasjon av 40 mg adalimumab annenhver uke hos voksne pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt, var den gjennomsnittlige bunnkonsentrasjonen ved steady-state  $8,0 \pm 4,6$  mikrog/ml ved uke 68.

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

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

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

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

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

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

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

konsentrasjoner av adalimumab ved uke 52  $15,3 \pm 11,4$  mikrog/ml (40/20 mg, ukentlig) og  $6,7 \pm 3,5$  mikrog/ml (20/10 mg, ukentlig).

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

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

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

#### Eksponering-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).

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

#### Eliminasjon

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

#### Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

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

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpesoffer

Mannitol  
Sitronsyremonohydrat  
Natriumsitrat  
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat  
Dinatriumfosfatdihydrat  
Natriumklorid  
Polysorbat 80  
Natriumhydroksid  
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

2 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 Humira ferdigfylt sprøyte eller ferdigfylt penn kan oppbevares ved temperaturer opptil maksimalt 25 °C for en periode på opptil 14 dager. Sprøyten eller pennen må beskyttes mot lys, og kastes hvis den ikke brukes innen 14 dager.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning, endose i ferdigfylt sprøyte (type I glass) med en stempelpropp (brombutylgummi) og en kanyle med kanylehette (termoplastisk elastomer).

Pakninger:

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

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning, endose i ferdigfylt sprøyte (type I glass) med en kanylebeskyttelse for bruk ved sykehus og av omsorgsperson. Sprøyten er lagd av type 1 glass med en stempelpropp (brombutylgummi) og en kanyle med kanylehette (termoplastisk elastomer).

**Pakninger:**

1 ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse (0,8 ml steril oppløsning) i blisterpakning, med 1 injeksjonstørk.

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning, endose i ferdigfylt penn for pasientbruk inneholder en ferdigfylt sprøyte. Sprøyten inni pennen er lagd av type 1 glass med en stempelpropp (brombutylgummi) og en kanyle med beskyttelseshette (termoplastisk elastomer).

**Pakninger:**

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

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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

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

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

EU/1/03/256/002

EU/1/03/256/003

EU/1/03/256/004

EU/1/03/256/005

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse

EU/1/03/256/006

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

EU/1/03/256/007

EU/1/03/256/008

EU/1/03/256/009

EU/1/03/256/010

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

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. september 2003

Dato for siste fornyelse: 8. september 2008

## **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

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
Hver 0,4 ml endose ferdigfylt sprøyte inneholder 40 mg adalimumab.

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning ferdigfylt penn  
Hver 0,4 ml endose ferdigfylt penn inneholder 40 mg adalimumab.

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)

Klar, fargeløs oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

#### Revmatoid artritt

Humira 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.

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

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

#### Juvenil idiopatisk artritt

##### *Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt*

Humira 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). Humira 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) Humira er ikke studert hos pasienter under 2 år.

### *Entesittrelatert artritt*

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

### Aksial spondylartritt

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

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

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

Humira 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-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

### Psoriasisartritt

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

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

### Pediatrik plakkpsoriasis

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

### Hidradenitis suppurativa (HS)

Humira 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

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

### Pediatrik Crohns sykdom

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

## Ulcerøs kolitt

Humira 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.

## Pediatrik ulcerøs kolitt

Humira 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

Humira er indisert til behandling av ikke-infeksiøs intermediaær, 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.

## Pediatrik uveitt

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

## **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

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

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

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

## Dosering

### *Revmatoid artritt*

Anbefalt dose av Humira 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 Humira.

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

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

Tilgjengelig data antyder at klinisk respons vanligvis oppnås innen 12 ukers behandling. Videre behandling av en pasient som ikke har respondert innen denne perioden bør overveies.



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

### Doseopphold

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

Tilgjengelig data antyder at administrasjon på nytt med Humira etter et opphold på 70 dager eller lenger vil føre til samme klinisk respons og sikkerhetsprofil som før oppholdet.

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

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

Tilgjengelig data tyder på at klinisk respons vanligvis oppnås innen 12 ukers behandling. Videre behandling av en pasient som ikke har respondert innen denne perioden bør overveies.

### *Psoriasis*

Anbefalt startdose av Humira 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 Humira 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.

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

### *Hidrosadenitt*

Anbefalt dosering av Humira 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 daglig i 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 en 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 Humira om nødvendig. Det anbefales at pasienten bruker en topikal antiseptisk vask på sine HS sår daglig under behandling med Humira.

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

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

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

### *Crohns sykdom*

Anbefalt induksjonsregime med Humira hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom er 80 mg initialt (ved uke 0) etterfulgt av 40 mg ved uke 2. Dersom det er behov for en raskere behandlingsrespons kan et regime med 160 mg ved uke 0 (gitt som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i 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 Humira og sykdomstegn og symptomer kommer tilbake, kan Humira reintroduseres. Det er lite erfaring med reintroduksjon av Humira 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 Humira 40 mg annenhver uke, kan ha nytte av en økning i dosering til 40 mg Humira 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.

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

### *Ulcerøs kolitt*

Anbefalt induksjonsregime med Humira 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 daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg ved uke 2 (gitt som to 40 mg injeksjoner på en dag). Etter induksjon er anbefalt dose 40 mg annenhver uke via subkutan injeksjon.

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

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

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

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

### *Uveitt*

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

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

#### Spesielle populasjoner

##### Eldre

Det er ikke nødvendig med justering av dosen.

##### Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

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

##### Pediatrisk populasjon

##### *Juvenil idiopatisk artritt*

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

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

**Tabell 1. Humiradosering 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.

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

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

##### Entesittrelatert artritt

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

**Tabell 2. Humiradosering for pasienter med entesittrelatert artritt**

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

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

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

*Psoriasisartritt og aksial spondylartritt inkludert ankyloserende spondylitt*

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

*Pediatrisk plakkpsoriasis*

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

**Tabell 3. Humiradosering for pediatriske pasienter med plakkpsoriasis**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 Humira startes igjen etter behov.

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

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

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

#### *Pediatrisk Crohns sykdom*

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

**Tabell 4. Humiradosering for pediatriske pasienter med Crohns sykdom**

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

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

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

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

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

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

#### *Pediatrisk ulcerøs kolitt*

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

**Tabell 5. Humiradosering for pediatriske pasienter med ulcerøs kolitt**

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

|  |                                                             |  |
|--|-------------------------------------------------------------|--|
|  | • 80 mg ved uke 2 (gitt som to 40 mg injeksjoner på én dag) |  |
|--|-------------------------------------------------------------|--|

\*Pediatrike pasienter som fyller 18 år mens de bruker Humira, 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 Humira hos barn under 6 år ved denne indikasjonen.

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

#### Pediatrik uveitt

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

Det foreligger ikke erfaring med behandling av pediatrik uveitt med Humira uten samtidig behandling med metotreksat.

**Tabell 6. Humiradosering for pediatrike 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 Humira 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 Humira hos barn under 6 år (se pkt. 5.2).

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

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

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

#### Administrasjonsmåte

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

Humira er tilgjengelig i andre styrker og formuleringer.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

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

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

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

### Sporbarhet

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

### Infeksjoner

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

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

Pasienter som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandling med Humira bør overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisering. Dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis, bør behandling med Humira 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 Humira 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 Humira.

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 Humira. 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 Humira 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

Humira 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 Humira begynner, og i samsvar med lokale retningslinjer.

Bruk av anti-tuberkulose profylaksebehandling bør også vurderes før start av behandling med Humira 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 Humira til tross for tuberkulose profylaksebehandling. Noen pasienter med vellykket behandling for aktiv tuberkulose, har igjen utviklet tuberkulose under behandling med Humira.

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 Humira.

#### *Andre opportunistiske infeksjoner*

Opportunistiske infeksjoner, inkludert invasive soppinfeksjoner er observert hos pasienter som behandles med Humira. 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 Humira 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 Humira, og som er kroniske bærere av viruset og (dvs. overflateantigen-positive). Noen tilfeller var fatale. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av Humira-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 Humira 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. Humira bør seponeres hos pasienter som utvikler HBV-reaktivering og effektiv antiviralterapi med passende støttebehandling bør startes.

#### Nevrologiske hendelser

TNF-antagonister, også Humira, 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 Humira vurderes til pasienter med tidligere eksisterende eller nylig oppståtte demyeliniserende sykdommer i det sentrale- eller perifere nervesystemet. Seponering av Humira 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 Humira og regelmessig under



behandlingen, for å sjekke for pre-eksisterende eller utviklende demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet.

### Allergiske reaksjoner

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

### Immunsuppresjon

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

### Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

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

Etter markedsføring har det blitt rapportert om maligniteter, noen fatale, hos barn, ungdom og unge voksne (opptil 22 år) som ble behandlet med TNF-antagonister, inkludert adalimumab (start av behandling  $\leq$  18 år). Omtrent halvparten av tilfellene var lymfomer. Andre tilfeller representerte forskjellige maligniteter og inkluderte sjeldne maligniteter som vanligvis er assosiert med 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 Humira 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 Humira bør vurderes nøye. Man kan ikke utelukke en risiko for å utvikle hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter som behandles med Humira (se pkt. 4.8).

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

Alle pasienter, særlig de med en tidligere omfattende immunsuppressiv behandling eller psoriasis pasienter med en tidligere PUVA-behandling bør undersøkes for tilstedeværelse av ikke-melanom hudkreft før og under behandling med Humira. 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 vurderingen 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 Humira. 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 Humira. Seponering av behandling med Humira 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 Humira er tilgjengelig.

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

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

### Autoimmun aktivitet

Behandling med Humira kan forårsake dannelse av autoimmune antistoffer. Effekten av langtidsbehandling med Humira med hensyn til utvikling av autoimmune sykdommer er ukjent. Dersom en pasient etter behandling med Humira utvikler symptomer på lupuslignende syndrom og er positiv for antistoffer mot dobbelkjedet DNA, skal videre behandling med Humira 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 Humira. Den lange halveringstiden for adalimumab bør tas med i vurderingen når det planlegges kirurgiske inngrep. En pasient som må opereres under behandling med Humira 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 Humira.

### Tynntarmobstruksjon

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

### Eldre

Forekomsten av alvorlige infeksjoner hos pasienter over 65 år (3,7 %) som ble behandlet med Humira 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.

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

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

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

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

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

### Kvinner i fertil alder

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

### Graviditet

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

I en prospektiv kohort registerstudie, ble det inkludert 257 kvinner med revmatoid artritt (RA) eller Crohns sykdom (CD) behandlet med adalimumab i minimum første trimester og 120 kvinner med RA

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

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

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

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

### Amming

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

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

## **4.8 Bivirkninger**

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Humira er undersøkt hos 9506 pasienter i pivotale kontrollerte og åpne studier i opptil 60 måneder eller mer. Disse studiene inkluderte pasienter med nydiagnostisert og langvarig revmatoid artritt, juvenil idiopatisk artritt (polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt) og pasienter med aksial spondylartritt (Bekhterevs sykdom/ankyloserende spondylitt og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt), psoriasisartritt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, psoriasis, hidrosadenitt og uveitt. De pivotale kontrollerte studiene som inkluderer 6089 pasienter som ble behandlet med Humira 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 Humira 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 Humira. TNF-antagonister som Humira påvirker immunsystemet og bruk av dem kan påvirke kroppens forsvar mot infeksjon og kreft. Fatale og livstruende infeksjoner (inklusive sepsis, opportunistiske infeksjoner og TB), HBV-reakivering og forskjellige maligniteter (inklusive leukemi, lymfom og HSTCL) er også rapportert ved bruk av Humira.

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

#### Pediatrisk populasjon

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

#### Bivirkningstabell

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

**Tabell 7**  
**Bivirkninger**

| <b>Organklassesystem</b>                                                       | <b>Frekvens</b> | <b>Bivirkninger</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 mycobactrium avium kompleks-infeksjon), bakterieinfeksjoner, øyeinfeksjoner, divertikulitt <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                             |
| Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)* | Vanlige         | Hudkreft unntatt melanom (inkludert basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom), godartet svulst                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                | Mindre vanlige  | Lymfom**, solid organneoplasme (inkludert brystkreft, svulst i lunge, svulst i skjoldbruskkjertel), melanom**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                | Sjeldne         | Leukemi <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                | Ikke kjent      | Hepatosplenisk T-cellelymfom <sup>1)</sup> , merkelcellekarsinom (neuroendokrin karsinom av huden <sup>1)</sup> , Kaposi sarkom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer                                         | Svært vanlige   | Leukopeni (inkludert nøytropeni og agranulocytose), anemi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                | Vanlige         | Leukocytose, trombocytopeni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                | Mindre vanlige  | Idiopatisk trombocytopenisk purpura                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                | Sjeldne         | Pancytopeni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Forstyrrelser i immunsystemet*                                                 | Vanlige         | Hypersensitivitet, allergier (inkludert sesongbetenget allergi)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                         |                |                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                         | Mindre vanlige | Sarkoidose <sup>1)</sup> , vaskulitt                                                                                         |
|                                                         | Sjeldne        | Anafylaksi <sup>1)</sup>                                                                                                     |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer            | Svært vanlige  | Lipidøkning                                                                                                                  |
|                                                         | Vanlige        | Hypokalemi, forhøyet urinsyre, unormale natriumverdier i blod, hypokalsemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering         |
| Psykiatriske lidelser                                   | Vanlige        | Humørforandringer (inkludert depresjon), angst, søvnløshet                                                                   |
| Nevrologiske sykdommer*                                 | Svært vanlige  | Hodepine                                                                                                                     |
|                                                         | Vanlige        | Parestesier (inkludert hypoestesi), migrene, kompresjon av nerverot                                                          |
|                                                         | Mindre vanlige | Cerebrovaskulær sykdom <sup>1)</sup> , tremor, neuropati                                                                     |
|                                                         | Sjeldne        | Multippel sklerose<br>Demyeliniseringsforstyrrelser (f. eks. optisk nevritt, Guillain-Barré syndrom) <sup>1)</sup>           |
| Øyesykdommer                                            | Vanlige        | Synsforstyrrelser, konjunktivitt, blefaritt, hevelse i øye                                                                   |
|                                                         | Mindre vanlige | Diplopi                                                                                                                      |
| Sykdommer i øre og labyrint                             | Vanlige        | Svimmelhet                                                                                                                   |
|                                                         | Mindre vanlige | Døvhets, øresus                                                                                                              |
| Hjertesykdommer*                                        | Vanlige        | Takykardi                                                                                                                    |
|                                                         | Mindre vanlige | Hjerteinfarkt <sup>1)</sup> , arytmi, kongestiv hjertesvikt                                                                  |
|                                                         | Sjeldne        | Hjertestans                                                                                                                  |
| Karsykdommer                                            | Vanlige        | Hypertensjon, flushing, hematoma                                                                                             |
|                                                         | Mindre vanlige | Aortaaneurisme, vaskulær arteriell okklusjon, tromboflebitt                                                                  |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum* | Vanlige        | Astma, dyspné, hoste                                                                                                         |
|                                                         | Mindre vanlige | Lungeemboli <sup>1)</sup> , interstitiell lungesykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom, pneumonitt, hydrothorax <sup>1)</sup> |
|                                                         | Sjeldne        | Lungefibrose <sup>1)</sup>                                                                                                   |
| Gastrointestinale sykdommer                             | Svært vanlige  | Abdominale smerter, kvalme og oppkast                                                                                        |
|                                                         | Vanlige        | Gastrointestinal blødning, dyspepsi, refluksøsofagitt (GERD), Sjøgrens syndrom                                               |
|                                                         | Mindre vanlige | Pankreatitt, dysfagi, ansiktsødem                                                                                            |

|                                                            |                |                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                            |                |                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                            | Sjeldne        | Intestinal perforasjon <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                    |
| Sykdommer i lever og galleveier*                           | Svært vanlige  | Stigning i leverenzymer                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                            | Mindre vanlige | Kolecystitt og kolelitiasis, hepatisk steatose<br>forhøyet bilirubin i blod                                                                                                                                                                             |
|                                                            | Sjeldne        | Hepatitt, reaktivering av Hepatitt B <sup>1)</sup> ,<br>autoimmun hepatitt <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                |
|                                                            | Ikke kjent     | Leversvikt <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                |
| Hud- og underhudssykdommer                                 | Svært vanlige  | Utslett (inkludert eksfoliativt utslett)                                                                                                                                                                                                                |
|                                                            | Vanlige        | Forverring eller nytt tilfelle av psoriasis<br>(inkludert palmoplantar pustuløs psoriasis) <sup>1)</sup> ,<br>urtikaria, blåmerker (inkludert purpura),<br>dermatitt (inkludert eksem), onychoclasia,<br>hyperhidrose, alopeci <sup>1)</sup> , pruritus |
|                                                            | Mindre vanlige | Nattesvette, arrdannelse                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                            | Sjeldne        | Erythema multiforme <sup>1)</sup> , Stevens-Johnson<br>syndrom <sup>1)</sup> , angioødem <sup>1)</sup> , kutan vaskulitt <sup>1)</sup> ,<br>lichenoid hudreaksjon <sup>1)</sup>                                                                         |
|                                                            | Ikke kjent     | Forverring av dermatomyositt symptomer <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                    |
|                                                            |                |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Sykdommer i muskler og bindevev                            | Svært vanlige  | Smerter i skjelett og muskulatur                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                            | Vanlige        | Muskelspasmer (inkludert forhøyet<br>kreatinfosfokinase i blod)                                                                                                                                                                                         |
|                                                            | Mindre vanlige | Rabdomyolyse, systemisk lupus<br>erythematosus                                                                                                                                                                                                          |
|                                                            | Sjeldne        | Lupus-lignende syndrom <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                    |
| Sykdommer i nyre og urinveier                              | Vanlige        | Nedsatt nyrefunksjon, hematuri                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                            | Mindre vanlige | Nokturi                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer                 | Mindre vanlige | Erektile dysfunksjoner                                                                                                                                                                                                                                  |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet* | Svært vanlige  | Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert<br>erytem på injeksjonsstedet)                                                                                                                                                                                |
|                                                            | Vanlige        | Brystsmerter, ødem, pyreksi <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                               |
|                                                            | Mindre vanlige | Inflammasjon                                                                                                                                                                                                                                            |
| Undersøkelser*                                             | Vanlige        | Koagulasjons- og blødningsforstyrrelser<br>(inkludert forlenget aktivert partiell<br>tromboplastintid), positiv test på autoantistoff                                                                                                                   |



|                                                             |            |                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------|
|                                                             |            | (inkludert dobbeltkjedet DNA antistoff),<br>forhøyet laktatdehydrogenase i blod |
|                                                             | Ikke kjent | Økt vekt <sup>2)</sup>                                                          |
| Skader, forgiftninger og<br>prosedyrerelaterte bivirkninger | Vanlige    | Nedsatt tilhelning                                                              |

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

\*\* inkludert åpne forlengelsesstudier

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

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

### Hidrosadenitt

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

### Uveitt

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

### 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 Humira 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 Humira 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 Humira etter at infeksjonen var over.

Forekomsten av alvorlige infeksjoner var 0,04 per pasientår blant Humira-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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira hos pediatriske pasienter med kronisk plakksoriasis. Det ble ikke observert maligniteter hos 93 pediatriske pasienter med en eksponering på 65,3 pasientår under en Humira-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 Humira-studie hos pediatriske pasienter med uveitt.

Under de kontrollerte delene av pivotale kliniske studier med Humira 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 Humira *versus* 6,3 (3,4, 11,8) per 1000 pasientår blant 3444 pasienter i kontrollgruppen (gjennomsnittsvarighet for behandlingen var 4,0 måneder for Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira og 8,1 % av pasientene i kontrollgruppene angitt å ha positive verdier ved uke 24. To pasienter av de 3441 som ble behandlet med Humira 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 Humira 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 Humira og hos 1,6 % av pasientene i kontrollgruppen.

I kontrollerte fase 3 studier med Humira 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 Humira 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 Humira hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 2 til < 4 år.

I kontrollerte fase 3 studier med Humira 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 Humira og hos 0,9 % av pasientene i kontrollgruppen.

I fase 3 studien med Humira hos pasienter med pediatrik Crohns sykdom som vurderte 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 % av pasientene som alle ble utsatt for samtidig immundempende behandling ved baseline.

I kontrollerte fase 3 studier med Humira 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 Humira og hos 1,8 % av pasientene i kontrollgruppen.

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

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

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

I den kontrollerte fase 3 studien med Humira 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 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 Humira og azatioprin/6-merkaptopurin, sammenlignet med Humira alene.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

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

## 4.9 Overdosering

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiva, tumornekrosefaktor alfa (TNF- $\alpha$ )-hemmere. ATC-kode: L04AB04

#### 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 IC<sub>50</sub> på 0,1-0,2 nM).

#### Farmakodynamiske effekter

Etter behandling med Humira, 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 matris metalloproteinaser (MMP-1 og MMP-3) som forårsaker vevsremodelleringen ansvarlig for bruskødeleggelse avtok også etter administrasjon av Humira. Pasienter behandlet med Humira 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 Humira. Hos pasienter med Crohns sykdom ble en reduksjon i antall celler som uttrykker inflammasjonsmarkører i tykktarmen, inkludert en signifikant reduksjon i TNF $\alpha$ , observert. Endoskopiske studier i intestinal mukosa har vist slimhinnetilheling hos pasienter som ble behandlet med adalimumab.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Revmatoid artritt*

Humira ble vurdert hos mer enn 3000 pasienter i alle kliniske studier på revmatoid artritt. Effekt og sikkerhet av Humira ble utredet i fem randomiserte, dobbeltblinde og velkontrollerte studier. Enkelte pasienter fikk behandling som varte i inntil 120 måneder. Smerter ved injeksjonsstedet forårsaket av Humira 40 mg/0,4 ml ble undersøkt i to randomiserte, aktivt kontrollerte, enkeltblinde, «crossover» studier som gikk over to perioder.

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

RA-studie II vurderte 544 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var  $\geq 18$  år, hvor behandlingen hadde mislyktes med minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel. Doser på 20 og 40 mg Humira 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. Andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler var ikke tillatt.

RA-studie III vurderte 619 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var  $\geq 18$  år og som hadde en ineffektiv respons på metotreksat ved doser mellom 12,5 til 25 mg eller var intolerante overfor 10 mg metotreksat hver uke. I denne studien var det tre grupper. Den første fikk placebo-injeksjoner hver uke i 52 uker. Den andre fikk 20 mg Humira hver uke i 52 uker. Den tredje gruppen fikk 40 mg Humira 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 Humira/MTX annenhver uke i inntil 10 år.

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

RA-studie V vurderte 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 vurderte effekten av kombinasjonsbehandling Humira 40 mg annenhver uke/metotreksat, Humira 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 Humira 40 mg ble gitt annenhver uke i opptil 10 år.

RA-studier VI og VII vurderte 60 pasienter hver med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt og som var  $\geq 18$  år. Inkluderte pasienter var enten nåværende brukere av Humira 40 mg/0,8 ml og som rangerte den gjennomsnittlige smerten ved injeksjonsstedet til minst 3 cm (på en 0-10 cm VAS) eller pasienter som var naive til biologiske legemidler når de startet med Humira 40 mg/0,8 ml. Pasienter ble randomisert til å få en enkelt dose Humira 40 mg/0,8 ml eller Humira 40 mg/0,4 ml, etterfulgt av en enkeltinjeksjon med den motsatte behandlingen ved den neste dosen.

Det primære endepunkt i RA-studiene I, II og III og det sekundære endepunkt i RA-studie IV var prosentandelen av pasientene som oppnådde en ACR (American College of Rheumatology) 20-respons ved uke 24 eller 26. Primært endepunkt i RA-studie V var andel pasienter som oppnådde ACR 50-respons ved uke 52. RA-studiene III og V hadde i tillegg et primært endepunkt ved uke 52 som gjaldt forsinkelse av sykdomsprogresjon (vurdert på grunnlag av røntgenundersøkelse). RA-studie III hadde også forandringer i livskvalitet som et primært endepunkt. Det primære endepunktet i RA-studiene VI og VII var smerter ved injeksjonsstedet umiddelbart etter injeksjon som målt ved 0-10 cm VAS.

#### ACR-respons

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

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

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

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

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

<sup>c</sup> MTX = metotreksat

**\*\*p < 0,01, Humira *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 Humira annenhver uke fortsatte 114 pasienter behandling med 40 mg Humira 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 Humira 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 Humira samt standardomsorg statistisk signifikant bedre enn hos pasienter som fikk placebo samt standardomsorg (p < 0,001).

I RA-studiene I-IV oppnådde Humira-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 Humira og metotreksat til raskere og signifikant større ACR-responser enn metotreksat monoterapi og Humira monoterapi ved uke 52, og responsene vedvarte ved uke 104 (se tabell 9).

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

| Respons                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | MTX<br>n=257 | Humira<br>n=274 | Humira/MTX<br>n=268 | p-verdi <sup>a</sup> | p-verdi <sup>b</sup> | p-verdi <sup>c</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| ACR 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |              |                 |                     |                      |                      |                      |
| Uke 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 62,6 %       | 54,4 %          | 72,8 %              | 0,013                | < 0,001              | 0,043                |
| Uke 104                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 56,0 %       | 49,3 %          | 69,4 %              | 0,002                | < 0,001              | 0,140                |
| ACR 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |              |                 |                     |                      |                      |                      |
| Uke 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 45,9 %       | 41,2 %          | 61,6 %              | < 0,001              | < 0,001              | 0,317                |
| Uke 104                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 42,8 %       | 36,9 %          | 59,0 %              | < 0,001              | < 0,001              | 0,162                |
| ACR 70                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |              |                 |                     |                      |                      |                      |
| Uke 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 27,2 %       | 25,9 %          | 45,5 %              | < 0,001              | < 0,001              | 0,656                |
| Uke 104                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 28,4 %       | 28,1 %          | 46,6 %              | < 0,001              | < 0,001              | 0,864                |
| a. p-verdien er fra den parvise sammenligningen av metotreksat monoterapi og Humira/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U testen.<br>b. p-verdien er fra den parvise sammenligningen av Humira monoterapi og Humira/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U testen.<br>c. p-verdien er fra den parvise sammenligningen av Humira 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 Humira 40 mg annenhver uke, fortsatte 170 pasienter med Humira 40 mg annenhver uke i 10 år. Av disse hadde 154 pasienter (90,6 %) ACR 20-respons, 127 pasienter (74,7 %) hadde ACR 50-respons og 102 pasienter (60,0 %) hadde ACR 70-respons.

Ved uke 52 oppnådde 42,9 % av pasientene som fikk kombinasjonsbehandling med Humira/metotreksat klinisk remisjon (DAS28 (CRP) < 2,6) sammenlignet med 20,6 % av pasientene som fikk metotreksat monoterapi og 23,4 % av pasientene som fikk Humira monoterapi. Kombinasjonsbehandling med Humira/metotreksat var klinisk og statistisk bedre enn metotreksat ( $p < 0,001$ ) og Humira monoterapi ( $p < 0,001$ ), for å oppnå en lettere sykdomstilstand, for pasienter som nylig var diagnostisert med moderat til alvorlig revmatoid artritt. Responsen for de to monoterapiarmene var lik ( $p = 0,447$ ). Av 342 pasienter opprinnelig randomisert til Humira monoterapi eller Humira/metotreksat kombinasjonsbehandling, som ble inkludert i den åpne forlengelsesfasen, fullførte 171 pasienter 10 år med Humira-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 Humira 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. Humira/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 Humira 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 Humira annenhver uke ble radiografisk undersøkt etter 10 år. Blant disse viste 40 pasienter ingen progresjon på strukturell skade, definert ved forandring fra baseline i mTSS på 0,5 eller lavere.

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

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

<sup>a</sup>metotreksat

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

<sup>c</sup>Basert på rankanalyse

<sup>d</sup>Joint Space Narrowing

I RA-studie V ble strukturell leddskade vurderte 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<br>n=257<br>(95 % KI) | Humira<br>n=274<br>(95 % KI) | Humira/MTX<br>n=268<br>(95 % KI) | p-verdi <sup>a</sup> | p-verdi <sup>b</sup> | p-verdi <sup>c</sup> |
|-------------------|---------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Total Sharp Score | 5,7 (4,2-7,3)             | 3,0 (1,7-4,3)                | 1,3 (0,5-2,1)                    | < 0,001              | 0,0020               | < 0,001              |
| 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                |

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

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

<sup>c</sup>p-verdien er fra den parvise sammenligningen av Humira 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 Humira/metotreksat (henholdsvis 63,8 % og 61,2 %) sammenlignet med metotreksat monoterapi (henholdsvis 37,4 % og 33,5 %,  $p < 0,001$ ) og Humira 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, Humira monoterapi og Humira/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 Humira 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 Humira 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 Humira/metotreksat i forhold til metotreksat monoterapi og Humira 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.

#### Smerter ved injeksjonsstedet

For de samlede RA «crossover» studiene VI og VII, ble det umiddelbart etter dosering observert en statistisk signifikant forskjell på smerter ved injeksjonsstedet mellom Humira 40 mg/0,8 ml og Humira 40 mg/0,4 ml (gjennomsnittlig VAS på 3,7 cm versus 1,2 cm, skala på 0-10 cm,  $p < 0,001$ ). Dette utgjorde en median reduksjon av smerter ved injeksjonsstedet på 84 %.

#### Aksial spondylartritt

#### Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

Humira 40 mg annenhver uke ble vurdert i to randomiserte, 24 ukers, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med 393 pasienter som hadde aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) (gjennomsnittlig score for sykdomsaktivitet [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 6,3 i alle gruppene ved behandlingsstart), og som hadde respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling. 79 (20,1 %) av pasientene ble behandlet samtidig med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs), og 37 (9,4 %) av pasientene ble behandlet samtidig med glukokortikoider. Den blinde perioden ble etterfulgt av en åpen behandlingsperiode hvor pasientene fikk Humira 40 mg annenhver uke subkutan i inntil 28 uker. Pasienter ( $n=215$ , 54,7 %) som ikke klarte å oppnå ASAS 20 i uke 12 eller 16 eller 20 fikk behandling med adalimumab 40 mg annenhver uke subkutan 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 Humira sammenlignet med placebo. Signifikant respons ble observert først i uke 2 og vedvarte i 24 uker (tabell 12).

**Tabell 12**  
**Effektrespons hos pasienter med ankyloserende spondylitt (AS) i placebokontrollert studie –**  
**Studie I**  
**Reduksjon av sykdomstegn og symptomer**

| Respons                | Placebo<br>N=107 | Humira<br>N=208 |
|------------------------|------------------|-----------------|
| ASAS <sup>a</sup> 20   |                  |                 |
| Uke 2                  | 16 %             | 42 %***         |
| Uke 12                 | 21 %             | 58 %***         |
| Uke 24                 | 19 %             | 51 %***         |
| ASAS 50                |                  |                 |
| Uke 2                  | 3 %              | 16 %***         |
| Uke 12                 | 10 %             | 38 %***         |
| Uke 24                 | 11 %             | 35 %***         |
| ASAS 70                |                  |                 |
| Uke 2                  | 0 %              | 7 %**           |
| Uke 12                 | 5 %              | 23 %***         |
| Uke 24                 | 8 %              | 24 %***         |
|                        |                  |                 |
| BASDAI <sup>b</sup> 50 |                  |                 |
| Uke 2                  | 4 %              | 20 %***         |
| Uke 12                 | 16 %             | 45 %***         |
| Uke 24                 | 15 %             | 42 %***         |

\*\*\*, \*\* Statistisk signifikant ved  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$  for alle sammenligninger mellom Humira og placebo ved ukene 2, 12 og 24

<sup>a</sup> Assessments in Ankylosing Spondylitis

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Pasientene som ble behandlet med Humira hadde signifikant større forbedring i både SF36 og Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) ved uke 12, og dette vedvarte til uke 24.

Lignende tendenser (ikke alle statistisk signifikante) ble sett i en mindre randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert AS-studie II med 82 voksne pasienter med aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt).

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

Sikkerhet og effekt av Humira ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblinde placebokontrollerte studier hos pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt (nr-axSpA). Studie nr-axSpA I vurderte pasienter med aktiv nr-axSpA. Studie nr-axSpA II var en seponeringsstudie hos aktive nr-axSpA-pasienter som oppnådde remisjon under behandling med Humira i åpen studieperiode.

#### Studie nr-axSpA I

I studie nr-axSpA I ble Humira 40 mg annenhver uke undersøkt hos 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 Humira og 6,5 for pasienter som fikk placebo) som har hatt utilstrekkelig respons på eller intoleranse overfor  $\geq 1$  NSAIDs, eller en kontraindikasjon for NSAIDs.

33 (18 %) pasienter ble samtidig behandlet med sykdomsmodifiserende anti-revmatiske legemidler, og 146 (79 %) pasienter med NSAIDs ved baseline. Den dobbeltblinde perioden ble etterfulgt av en åpen behandlingsperiode hvor pasientene får Humira 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 Humira sammenlignet med placebo (tabell 13).

**Tabell 13**  
**Effektrespons i placebokontrollert studie nr-axSpA I**

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

<sup>a</sup> Assessment of SpondyloArthritis International Society

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

<sup>c</sup> Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

<sup>d</sup> gjennomsnittlig endring fra baseline

<sup>e</sup> n=91 placebo og n=87 Humira

<sup>f</sup> høysensitivt C-reaktivt protein (mg/l)

<sup>g</sup> n=73 placebo og n=70 Humira

<sup>h</sup> Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

<sup>i</sup> n=84 placebo og Humira

<sup>j</sup> n=82 placebo og n=85 Humira

\*\*\*, \*\*, \* Statistisk signifikant ved  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$  og  $< 0,05$  for alle sammenligninger mellom Humira og placebo.

I den åpne forlengelsesstudien ble forbedringer i tegn og symptomer opprettholdt ved behandling med Humira fram til og med uke 156.

#### Hemming av inflammasjon

Signifikante forbedringer i tegn på inflammasjon målt ved hs-CRP og MRI av både sakroilikalredd og ryggrad ble opprettholdt hos pasienter behandlet med Humira 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. Humira viste statistisk signifikant større forbedring i HAQ-S total score og SF-36 «Physical Component Score» (PCS) fra baseline til uke 12 sammenlignet med placebo. Forbedring i helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble opprettholdt under den åpne forlengelsen til og med uke 156.

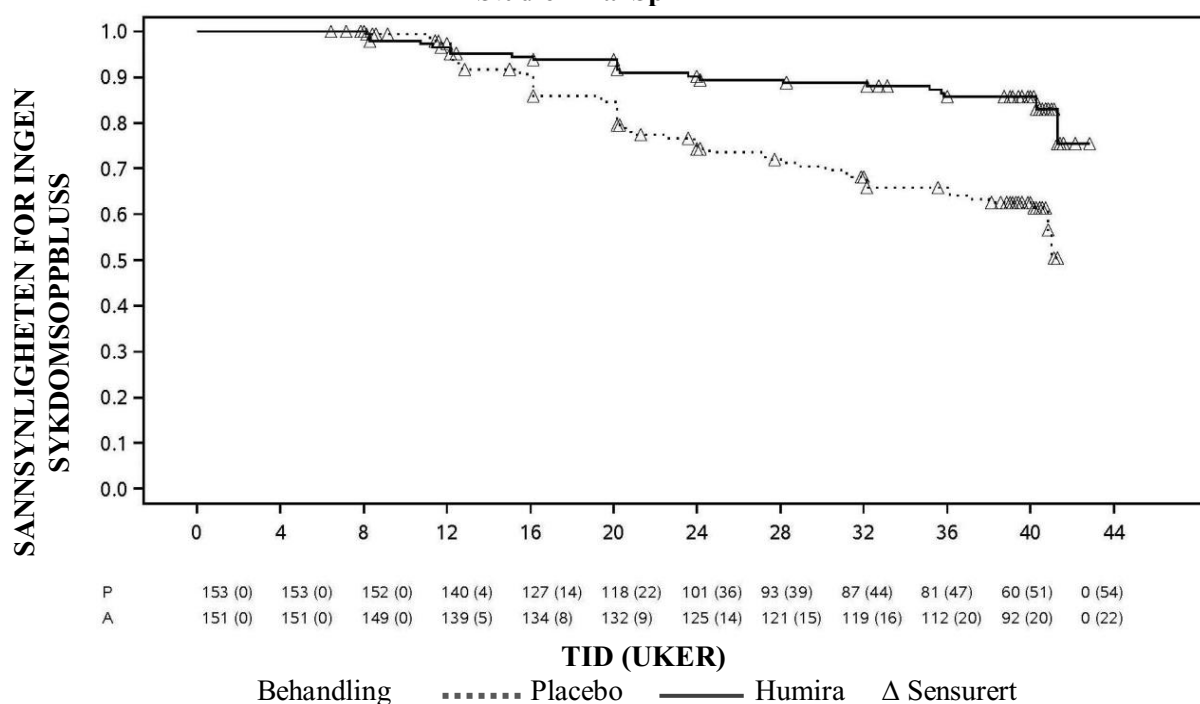
#### Studie nr-axSpA II

673 pasienter med aktiv nr-axSpA (gjennomsnittlig baseline sykdomsaktivitet [BASDAI] var 7,0) som hadde en utilstrekkelig respons til  $\geq 2$  NSAIDs, eller en intoleranse for eller en kontraindikasjon for NSAIDs ble inkludert i den åpne studieperioden av nr-axSpA II hvor de fikk Humira 40 mg annenhver uke i 28 uker. Disse pasientene hadde også objektive bevis på inflammasjon i sakroilikalreddene eller ryggraden vist ved MR eller forhøyet hs-CRP. Pasientene som oppnådde vedvarende remisjon i minst 12 uker (N=305) (ASDAS  $< 1,3$  ved ukene 16, 20, 24 og 28) i løpet av den åpne studieperioden ble randomisert til å få enten fortsatt behandling med Humira 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 Humira 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 Humira 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 = HUMIRA (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 Humira, 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 Humira-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**  
**Effektrespons i den placebokontrollerte perioden for studie nr-axSpA II**

| <b>Dobbeltblind<br/>Respons ved uke 68</b> | <b>Placebo<br/>N=153</b> | <b>Humira<br/>N=152</b> |
|--------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| ASAS <sup>a,b</sup> 20                     | 47,1 %                   | 70,4 %***               |
| ASAS <sup>a,b</sup> 40                     | 45,8 %                   | 65,8 %***               |
| ASAS <sup>a</sup> delvis remisjon          | 26,8 %                   | 42,1 %**                |
| ASDAS <sup>c</sup> inaktiv sykdom          | 33,3 %                   | 57,2 %***               |
| Delvis sykdomsoppbluss <sup>d</sup>        | 64,1 %                   | 40,8 %***               |

<sup>a</sup> Assessment of SpondyloArthritis international Society

<sup>b</sup> Baseline er definert som åpen studieperiode baseline når pasienter har aktiv sykdom.

<sup>c</sup> Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

<sup>d</sup> Delvis oppbluss er definert som ASDAS  $\geq 1,3$ , men  $< 2,1$  på 2 etterfølgende studiebesøk.

\*\*\*, \*\* Statistisk signifikant ved henholdsvis  $p < 0,001$  og  $p < 0,01$  for alle sammenligninger mellom Humira og placebo.

### *Psoriasisartritt*

Humira 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 Humira ble gitt annenhver uke.

Det er utilstrekkelig dokumentasjon av effekten av Humira hos pasienter med ankyloserende spondylittlignende psoriasisleddskade på grunn av lavt antall pasienter i studien.

**Tabell 15**  
**ACR-respons i placebokontrollerte studier av psoriasisartritt**  
**(Prosent av pasientene)**

|         | PsA-studie I     |                 | PsA-studie II   |                |
|---------|------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Respons | Placebo<br>N=162 | Humira<br>N=151 | Placebo<br>N=49 | Humira<br>N=51 |
| ACR 20  |                  |                 |                 |                |
| Uke 12  | 14 %             | 58 %***         | 16 %            | 39 %*          |
| Uke 24  | 15 %             | 57 %***         | N/A             | N/A            |
| ACR 50  |                  |                 |                 |                |
| Uke 12  | 4 %              | 36 %***         | 2 %             | 25 %***        |
| Uke 24  | 6 %              | 39 %***         | N/A             | N/A            |
| ACR 70  |                  |                 |                 |                |
| Uke 12  | 1 %              | 20 %***         | 0 %             | 14 %*          |
| Uke 24  | 1 %              | 23 %***         | N/A             | N/A            |

\*\*\*  $p < 0,001$  for alle sammenligninger mellom Humira og placebo

\*  $p < 0,05$  for alle sammenligninger mellom Humira 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 uke 24 i den dobbeltblinde delen av studien da pasientene fikk Humira eller placebo, og ved uke 48 da alle pasienter var med i den åpne delen og fikk Humira.

En modifisert Total Sharp Score (mTSS) som inkluderte distale interfalangeale ledd (dvs. ikke identisk til TSS brukt for revmatoid artritt), var brukt.

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

Hos pasienter som var behandlet med Humira 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 Humira 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 Humira har vært undersøkt hos voksne pasienter med kronisk plakkpsoriasis ( $\geq 10$  % BSA og Psoriasis Area and Severity Index (PASI)  $\geq 12$  eller  $\geq 10$ ) som var kandidater for systemisk behandling eller lysbehandling i randomiserte, dobbeltblinde studier. I psoriasisstudiene I og II var 73 % av pasientene tidligere behandlet med systemisk behandling eller lysbehandling. Sikkerhet og effekt av Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira *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 Humira etterfulgt av 40 mg annenhver uke (starter en uke etter den første dosen) i 16 uker. Det finnes ingen data som sammenligner Humira 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 Humira 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**  
**Psoriasis Studie I (REVEAL) - Effekresultater ved uke 16**

|                                                                                                  | <b>Placebo</b><br><b>N=398</b><br><b>n (%)</b> | <b>Humira 40 mg</b><br><b>annenhver uke</b><br><b>N=814</b><br><b>n (%)</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>≥ PASI 75<sup>a</sup></b>                                                                     | 26 (6,5)                                       | 578 (70,9) <sup>b</sup>                                                     |
| <b>PASI 100</b>                                                                                  | 3 (0,8)                                        | 163 (20,0) <sup>b</sup>                                                     |
| <b>PGA: «Klar»/minimal</b>                                                                       | 17 (4,3)                                       | 506 (62,2) <sup>b</sup>                                                     |
| <sup>a</sup> Prosent av pasienter som oppnådde PASI 75-respons ble regnet som senterjustert rate |                                                |                                                                             |
| <sup>b</sup> p < 0,001, Humira <i>versus</i> placebo                                             |                                                |                                                                             |

**Tabell 17**  
**Psoriasis Studie II (CHAMPION) - Effekresultater ved uke 16**

|                                                         | <b>Placebo</b><br><b>N=53</b><br><b>n (%)</b> | <b>Metotreksat</b><br><b>N=110</b><br><b>n (%)</b> | <b>Humira 40 mg</b><br><b>annenhver uke</b><br><b>N=108</b><br><b>n (%)</b> |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>≥ PASI 75</b>                                        | 10 (18,9)                                     | 39 (35,5)                                          | 86 (79,6) <sup>a, b</sup>                                                   |
| <b>PASI 100</b>                                         | 1 (1,9)                                       | 8 (7,3)                                            | 18 (16,7) <sup>c, d</sup>                                                   |
| <b>PGA: «Klar»/minimal</b>                              | 6 (11,3)                                      | 33 (30,0)                                          | 79 (73,1) <sup>a, b</sup>                                                   |
| <sup>a</sup> p < 0,001 Humira <i>versus</i> placebo     |                                               |                                                    |                                                                             |
| <sup>b</sup> p < 0,001 Humira <i>versus</i> metotreksat |                                               |                                                    |                                                                             |
| <sup>c</sup> p < 0,01 Humira <i>versus</i> placebo      |                                               |                                                    |                                                                             |
| <sup>d</sup> p < 0,05 Humira <i>versus</i> 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 Humira 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 Humira i psoriasisstudie I i 52 uker, og fortsatte med Humira 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 vurdert. 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 Humira *versus* placebo hos 72 pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakksoriasis og hånd og/eller fot psoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg Humira 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 Humira 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 Humira *versus* placebo hos 217 voksne pasienter med moderat til alvorlig neglepsoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg Humira 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 Humirabehandling 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 Humira viste en behandlingsfordel hos pasienter med neglepsoriasis med ulik grad av hudpåvirkning ( $BSA \geq 10\%$  (60 % av pasientene) og  $BSA < 10\%$  og  $\geq 5\%$  (40 % av pasientene)).

**Tabell 18: Psoriasisstudie IV Effekresultater ved 16, 26 og 52 uker**

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

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

### Hidrosadenitt

Sikkerhet og effekt av Humira ble vurdert i randomiserte, dobbeltblinde, placebo-kontrollerte studier og en åpen forlengelsesstudie hos voksne pasienter med moderat til alvorlig hidrosadenitt (HS) som var intolerante, hadde en kontraindikasjon eller en utilstrekkelig respons over minst en 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 Humira 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 Humira i periode A re-randomisert i periode B til én av tre behandlingsgrupper (40 mg Humira hver uke, 40 mg Humira annenhver uke, eller placebo fra uke 12 til uke 35). Pasientene som fikk placebo i periode A ble gitt Humira 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 Humira 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 Humira i periode A re-randomisert i periode B til én av tre behandlingsgrupper (40 mg Humira hver uke, 40 mg Humira 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 Humira ble administrert hver uke. Gjennomsnittlig eksponering i alle adalimumab-populasjoner var 762 dager. Pasientene brukte topikal antiseptisk vask daglig gjennom alle de tre studiene.

### Klinisk respons

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

Ved uke 12 oppnådde en signifikant høyere andel pasienter behandlet med Humira 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 Humira hadde signifikant redusert risiko for sykdomsoppbluss i løpet av de første 12 ukene med behandling.

**Tabell 19: Effektnesultater etter 12 uker, HS Studier I og II**

|                                                                                                                                                                                                        | HS Studie I            |                         | HS Studie II         |                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|----------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                        | Placebo                | Humira 40 mg Ukentlig   | Placebo              | Humira 40 mg Ukentlig  |
| Hidrosadenitt<br>Klinisk respons (HiSCR) <sup>a</sup>                                                                                                                                                  | N = 154<br>40 (26,0 %) | N = 153<br>64 (41,8 %)* | N=163<br>45 (27,6 %) | N=163<br>96 (58,9 %)** |
| ≥ 30 % Reduksjon i<br>hudsmarter <sup>b</sup>                                                                                                                                                          | N = 109<br>27 (24,8 %) | N = 122<br>34 (27,9 %)  | N=111<br>23 (20,7 %) | N=105<br>48 (45,7 %)** |
| * $p < 0,05$ , ** $p < 0,001$ , Humira versus placebo                                                                                                                                                  |                        |                         |                      |                        |
| <sup>a</sup> Blant alle randomiserte pasienter.                                                                                                                                                        |                        |                         |                      |                        |
| <sup>b</sup> Blant pasienter med HS-relaterte hudsmarter vurdert til ≥ 3 ved baseline, basert på «Numerisk Rating Scale» 0-10; 0 = ingen hudsmarter, 10 = hudsmarter så sterke man kan forestille seg. |                        |                         |                      |                        |

Behandling med 40 mg Humira 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 Humiragruppen, 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 Humira ukentlig med minst en delvis respons ved uke 12, var HiSCR raten ved uke 36 høyere hos pasienter som fortsatte behandling med Humira ukentlig, enn hos pasienter der doseringsfrekvensen ble redusert til annenhver uke eller der behandlingen ble stoppet (se tabell 20).

**Tabell 20: Andel av pasienter<sup>a</sup> som fikk HiSCR<sup>b</sup> ved uke 24 og 36 etter behandlingsendring fra ukentlig Humira ved uke 12**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Placebo<br/>(behandlingsstans)<br/>N = 73</b> | <b>Humira 40 mg<br/>annenhver uke<br/>N = 70</b> | <b>Humira 40 mg<br/>ukentlig<br/>N = 70</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Uke 24                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 24 (32,9 %)                                      | 36 (51,4 %)                                      | 40 (57,1 %)                                 |
| Uke 36                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 22 (30,1 %)                                      | 28 (40,0 %)                                      | 39 (55,7 %)                                 |
| <sup>a</sup> Pasienter med minst en delvis respons på Humira 40 mg ukentlig etter 12 uker behandling.<br><sup>b</sup> Pasienter som oppfylte protokollspesifiserte kriterier for tap av respons eller ingen forbedring ble pålagt å avbryte studiene og ble regnet som ikke-respondere. |                                                  |                                                  |                                             |

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

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

### *Crohns sykdom*

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

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

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

CD-studie I og CD-studie II induksjon av remisjon og responsnivåer er vist i tabell 21.

**Tabell 21**  
**Induksjon av klinisk remisjon og respons**  
**(Prosent av pasientene)**

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

Alle p-verdiene er parvise sammenligninger av forholdene Humira *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 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)**

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

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

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

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

Blant pasienter som ikke viste respons ved uke 4, oppnådde 43 % av dem som fikk vedlikeholdsdose med Humira 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 Humira 80/40 mg og Humira 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 Humira 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 Humira ved uke 0 etterfulgt av 80 mg ved uke 2, eller 80 mg Humira ved uke 0 etterfulgt av 40 mg ved uke 2. Etter uke 2 fikk pasientene i begge adalimumab-armene 40 mg annenhver uke. Klinisk remisjon (definert som Mayo score  $\leq 2$  uten subscore  $> 1$ ) ble vurdert ved uke 8.

I studien UC-II fikk 248 pasienter 160 mg Humira 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 Humira 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 Humira i studien UC-II og som var i remisjon ved uke 8, var 21/41 (51%) også i remisjon ved uke 52.

Resultater for studiepopulasjonen fra UC-II er vist i tabell 23.

**Tabell 23**  
**Respons, remisjon og tilheling av slimhinner i studie UC-II**  
**(Prosent av pasientene)**

|                                                   | Placebo | Humira<br>40 mg<br>annenhver<br>uke |
|---------------------------------------------------|---------|-------------------------------------|
| Uke 52                                            | N=246   | N=248                               |
| Klinisk respons                                   | 18 %    | 30 %*                               |
| Klinisk remisjon                                  | 9 %     | 17 %*                               |
| Tilheling av slimhinner                           | 15 %    | 25 %*                               |
| Steroid-fri remisjon $\geq 90$ dager <sup>a</sup> | 6 %     | 13 % *                              |
|                                                   | (N=140) | (N=150)                             |
| Uke 8 og 52                                       |         |                                     |
| Vedvarende respons                                | 12 %    | 24 %**                              |
| Vedvarende remisjon                               | 4 %     | 8 %*                                |
| Vedvarende tilheling av slimhinner                | 11 %    | 19 %*                               |

Klinisk remisjon er Mayo score  $\leq 2$  med ingen subscore  $> 1$ ;

Klinisk respons er reduksjon fra baseline i Mayo score  $\geq 3$  poeng og  $\geq 30$  %  
 pluss en reduksjon i rektal blødning subscore [RMS]  $\geq 1$  eller en absolutt  
 RBS på 0 eller 1;

\*p < 0,05 for Humira vs. placebo, parvis sammenligning av proporsjoner

\*\*p < 0,001 for Humira vs. placebo, parvis sammenligning av proporsjoner

<sup>a</sup> 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  $\geq 90$  dager ved uke 52.

Omtrent 40 % av pasientene i studien UC-II hadde tidligere vært behandlet med TNF-antagonisten infliximab uten tilfredsstillende effekt. Effekten av adalimumab hos disse pasientene ble redusert sammenlignet med det hos anti-TNF-naive pasienter. Blant pasienter som hadde mislyktes tidligere anti-TNF behandling, ble remisjon ved uke 52 oppnådd av 3 % på placebo og 10 % på adalimumab.

Pasienter fra studiene UC-I og UC-II hadde muligheten til å gå over i en åpen langsiktig forlengelsesstudie (UC-III). Etter 3 års behandling med adalimumab, fortsatte 75 % (301/402) å være i klinisk remisjon per partiell Mayo score.

#### Forekomst av sykehusinnleggelser

I løpet av 52 uker i studiene UC-I og UC-II, ble det observert lavere forekomst av sykehusinnleggelser uansett årsak og UC-relaterte sykehusinnleggelser for behandlingsgruppen som fikk adalimumab sammenlignet med placebogruppen. Antall sykehusinnleggelser uansett årsak i adalimumabgruppen var 0,18 per pasientår vs. 0,26 per pasientår i placebogruppen og tilsvarende utfall for UC-relaterte sykehusinnleggelser var 0,12 per pasientår vs. 0,22 per pasientår.

#### Livskvalitet

Behandling med adalimumab, i studien UC-II, førte til forbedring i IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) score.

#### Uveitt

I to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (UV I og II) ble sikkerhet og effekt av Humira vurdert hos voksne pasienter med ikke-infeksiøs intermediaer, posterior og panuveitt, med

unntak av pasienter med isolert anterior uveitt. Pasienter fikk placebo eller Humira med en oppstartsdose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg annenhver uke med start én uke etter oppstartsdosen. Samtidig behandling med stabile doser av ett ikke-biologisk immunsuppressivt legemiddel var tillatt.

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

Studie UV II undersøkte 226 pasienter med inaktiv uveitt, som krever kronisk behandling med kortikosteroider (oral prednison 10-35 mg/dag) ved baseline for å kontrollere sykdommen. Pasientene gjennomgikk deretter et obligatoisk nedtrappingsregime med fullstendig seponering av kortikosteroider ved uke 19.

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

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

### Klinisk respons

Resultatene fra begge studiene viste statistisk signifikant reduksjon i risiko for behandlingssvikt hos pasienter behandlet med Humira *versus* pasienter som fikk placebo (se tabell 24). Begge studiene viste en tidlig og vedvarende effekt av Humira på andelen av pasienter som opplevde behandlingssvikt *versus* pasienter som fikk placebo (se figur 2).

**Tabell 24**  
**Tid til behandlingssvikt i studiene UV I og UV II**

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

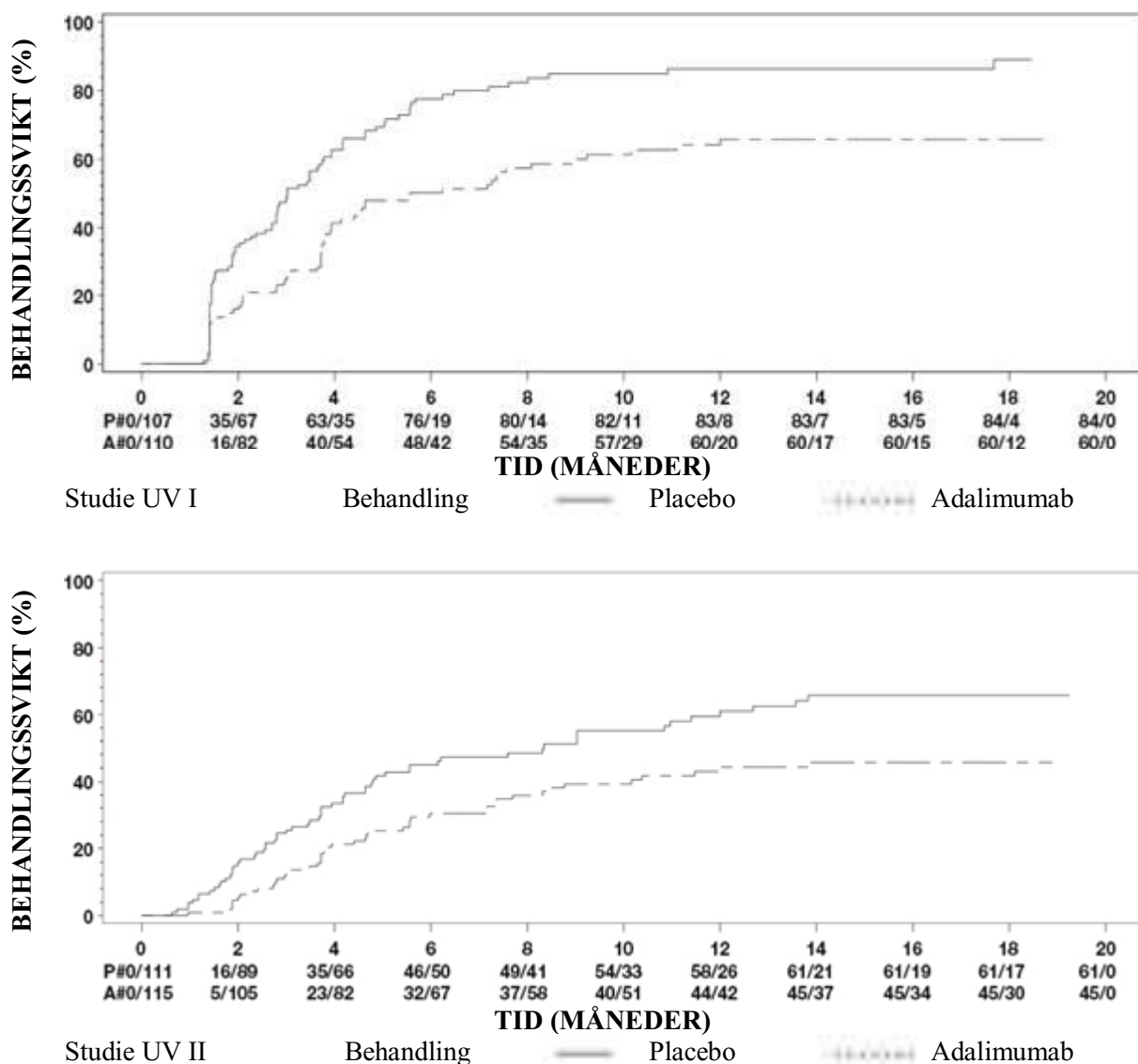
Merk: Behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (studie UV I), eller ved eller etter uke 2 (studie UV II), ble regnet som en hendelse. Frafall som skyldtes andre årsaker enn behandlingssvikt ble sensurert på tidspunktet for frafall.

<sup>j</sup> HR av adalimumab vs placebo fra «proportional hazards regression» med behandling som faktor.

<sup>k</sup> 2-sidet p-verdi fra log rank test.

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

**Figur 2: Kaplan-Meier kurver som oppsummerer tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (studie UV I) eller uke 2 (studie UV II)**



Merk: P# = Placebo (Antall hendelser/Antall i risiko); A# = Humira (Antall hendelser/Antall i risiko).

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

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

Pasienter i revmatoid artritt studiene I, II og III ble testet ved flere tidspunkter med hensyn på antistoffer mot adalimumab i løpet av perioden fra 6 til 12 måneder. I de pivotale studiene ble det identifisert antistoffer mot adalimumab hos 5,5 % (58/1053) av pasientene som var behandlet med adalimumab, sammenlignet med 0,5 % (2/370) hos dem som fikk placebo. Hos pasientene som ikke fikk metotreksat samtidig var forekomsten 12,4 % sammenlignet med 0,6 % når adalimumab ble gitt som tillegg til metotreksat.

Hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 4 til 17 år, ble anti-adalimumab antistoffer identifisert hos 15,8 % (27/171) av pasientene som var behandlet med adalimumab. Hos pasienter som ikke hadde fått metotreksat samtidig var forekomsten 25,6 % (22/86) sammenlignet med 5,9 % (5/85) når adalimumab var brukt i tillegg til metotreksat. Hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 2 til < 4 år eller over 4 år med en kroppsvekt på < 15 kg, ble anti-adalimumab antistoffer identifisert hos 7 % (1/15) av pasientene, og den ene pasienten brukte metotreksat samtidig.

Hos pasienter med entesittrelatert artritt, ble anti-adalimumab antistoff identifisert hos 10,9 % (5/46) av pasientene som var behandlet med adalimumab. Hos pasienter som ikke hadde fått metotreksat samtidig var forekomsten 13,6 % (3/22) sammenlignet med 8,3 % (2/24) når adalimumab var brukt i tillegg til metotreksat.

Hos pasienter med psoriasisartritt ble anti-adalimumab antistoffer identifisert hos 38/376 pasienter (10 %) som var behandlet med adalimumab. Hos pasienter som ikke samtidig hadde fått metotreksat var forekomsten 13,5 % (24/178 pasienter), sammenlignet med 7 % (14/198 pasienter) når adalimumab var brukt i tillegg til metotreksat.

Hos pasienter med ankyloserende spondylitt (Bekhterevs sykdom) som ble behandlet med adalimumab ble anti-adalimumab antistoffer identifisert hos 17/204 pasienter (8,3 %). Hos pasienter som ikke samtidig hadde fått metotreksat var forekomsten 16/185 (8,6 %), sammenlignet med 1/19 (5,3 %) når adalimumab var brukt i tillegg til metotreksat.

Hos pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt ble anti-adalimumab antistoffer identifisert hos 8/152 pasienter (5,3 %) som ble kontinuerlig behandlet med adalimumab.

Hos pasienter med Crohns sykdom ble anti-adalimumab antistoffer påvist hos 7/269 pasienter (2,6 %) og hos 19/487 pasienter (3,9 %) med ulcerøs kolitt.

Hos voksne pasienter med psoriasis ble anti-adalimumab antistoffer påvist hos 77/920 pasienter (8,4 %) behandlet med adalimumab som monoterapi.



Hos voksne pasienter med plakkpsoriasis som hadde fått monoterapi med adalimumab over lang tid og hadde deltatt i en seponerings- og gjentattbehandlingsstudie, var prosenten av adalimumab antistoffer etter gjenopptagelse av behandlingen (11 av 482 pasienter, 2,3 %) lik prosenten observert før avvenningen (11 av 590 pasienter, 1,9 %).

Hos pasienter med pediatrik psoriasis ble anti-adalimumab antistoffer påvist hos 5/38 pasienter (13 %) behandlet med 0,8 mg/kg adalimumab som monoterapi.

Hos pasienter med moderat til alvorlig hidrosadenitt ble anti-adalimumab antistoffer identifisert hos 10/99 pasienter (10,1 %) behandlet med adalimumab.

Hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv pediatrik Crohns sykdom ble anti-adalimumab antistoffer utviklet hos 3,3 % av pasientene behandlet med adalimumab.

Hos voksne pasienter med ikke-infeksiøs uveitt ble anti-adalimumab antistoffer påvist hos 4,8 % (12/249) av pasientene behandlet med adalimumab.

Hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv pediatrik ulcerøs kolitt ble anti-adalimumab antistoffer utviklet hos 3 % av pasientene behandlet med adalimumab.

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

#### Pediatrik populasjon

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

##### *Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)*

Sikkerhet og effekt av Humira 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 Humira ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppestudie hos 171 barn (4-17 år) med polyartikulær JIA. I den innledende fasen til open-label-delen (OL LI) ble pasientene stratifisert i to grupper; behandling med og uten metotreksat. Pasienter som var i den gruppen som ikke ble behandlet med metotreksat hadde enten ikke brukt metotreksat tidligere eller de hadde sluttet med metotreksat minst to uker før start av studien. Pasientene sto på stabile doser av NSAIDs og/eller prednison ( $\leq 0,2$  mg/kg/dag eller 10 mg/dag maksimum). I OL LI-fasen fikk alle pasienter 24 mg/m<sup>2</sup> opptil maksimum 40 mg Humira 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 adalimumabdosen gitt 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 Humira 24 mg/m<sup>2</sup> opptil maksimum 40 mg eller placebo annenhver uke i ytterligere 32 uker eller inntil sykdommen blusset opp. Kriterier for sykdomsoppbluss var

definert som en forverring av  $\geq 30$  % siden behandlingsstart hos  $\geq 3$  til 6 pediatrisk ACR kjernekriterier,  $\geq 2$  aktive ledd og forbedring av  $> 30$  % hos ikke flere enn 1 av 6 kriterier. Etter 32 uker eller ved sykdomsoppbluss kunne pasientene inkluderes i den åpne forlengelsesfasen (OLE).

**Tabell 26**  
**Pediatrisk ACR 30-respons i JIA-studien**

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

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

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

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

Blant de som responderte ved uke 16 (n=144) var pediatrisk ACR 30/50/70/90 respons vedlikeholdt for opptil seks år i OLE-fasen hos pasienter som fikk Humira 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.

Responsen var generelt bedre, og færre pasienter utviklet antistoffer når de ble behandlet med kombinasjonen Humira og metotreksat sammenlignet med Humira alene. På bakgrunn av disse resultatene anbefales Humira 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 Humira ble vurdert i en åpen, multisenter studie hos 32 barn (2 - < 4 år eller fra 4 år og oppover med kroppsvikt < 15 kg) med moderat til alvorlig aktiv polyartikulær JIA. Pasientene fikk 24 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate opptil maksimum 20 mg Humira 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 (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 Humira gjennom hele denne perioden. I alt ble 20 personer behandlet i 60 uker eller lenger.

#### Entesittrelatert artritt

Sikkerhet og effekt av Humira 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/m<sup>2</sup> kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg Humira, eller placebo annenhver uke i 12 uker. Den dobbeltblinde perioden ble etterfulgt av en åpen periode, hvor pasientene fikk 24 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg Humira 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 Humira-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 Humira-gruppen som forble i den åpne perioden av studien. Selv om det ikke er statistisk signifikant, viste de fleste av pasientene klinisk bedring i sekundære endepunkter som antall områder med entesitt, antall ømme ledd, antall hovne ledd, pediatrik ACR 50-respons, og pediatrik ACR 70-respons.

#### *Pediatrik plakksoriasis*

Effekten av Humira ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 114 pediatrike pasienter fra alderen 4 år med alvorlig kronisk plakksoriasis (definert ved PGA  $\geq$  4 eller  $>$  20 % BSA eller  $>$  10 % BSA inkludert veldig tykke lesjoner eller PASI  $\geq$  20 eller PASI  $\geq$  10 inkludert klinisk relevant påvirkning av ansikt, genitalia eller hånd/fot) som var utilstrekkelig behandlet med topikal behandling og helioterapi eller lysbehandling.

Pasientene fikk enten Humira 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 Humira 0,8 mg/kg positiv respons (f.eks. PASI 75) sammenlignet med de som ble randomisert til gruppen med 0,4 mg/kg annenhver uke eller metotreksat.

**Tabell 27: Pediatrik plakksoriasis – effektresultater ved uke 16**

|                                                                                                                                    | MTX <sup>a</sup><br>N=37 | Humira 0,8 mg/kg annenhver uke<br>N=38 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------|
| PASI 75 <sup>b</sup>                                                                                                               | 12 (32,4 %)              | 22 (57,9 %)                            |
| PGA: «Klar»/minimal <sup>c</sup>                                                                                                   | 15 (40,5 %)              | 23 (60,5 %)                            |
| <sup>a</sup> MTX = metotreksat<br><sup>b</sup> p=0,027, Humira 0,8 mg/kg vs. MTX<br><sup>c</sup> p=0,083, Humira 0,8 mg/kg vs. MTX |                          |                                        |

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

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

#### *Hidrosadenitt hos ungdom*

Det finnes ingen kliniske studier med Humira 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 pediatrike pasienter ved lik eller hyppigere dosering (se pkt. 5.2).

## Pediatrisk Crohns sykdom

Humira ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet klinisk studie designet for å vurdere 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 28.

**Tabell 28**  
**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 29. Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler er presentert i tabell 30.

**Tabell 29**  
**Pediatrisk CD studie**  
**PCDAI klinisk remisjon og respons**

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

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

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

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

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

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

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

Ett hundre pasienter (n=100) fra Pediatrik 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.

#### *Pediatrik ulcerøs kolitt*

Sikkerhet og effekt av Humira 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 Humira 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 Humira 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  $\geq 2$  poeng og  $\geq 30$  % fra baseline) randomisert likt til dobbeltblindet vedlikeholdsbehandling med Humira 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  $\leq 2$  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 Humira-induksjonsgruppene er vist i tabell 31.

**Tabell 31: Klinisk remisjon iht. PMS ved uke 8**

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

Hos pasienter som fikk Humira 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  $\geq 3$  poeng og  $\geq 30$  % fra baseline) hos pasienter med respons ved uke 8, slimhinnetilheling (definert som Mayo endoskopi subscore  $\leq 1$ ) hos pasienter med respons ved uke 8, klinisk remisjon iht. FMS hos pasienter i remisjon ved uke 8, og andelen pasienter i kortikosteroidfri remisjon iht. FMS hos pasienter med respons ved uke 8 vurdert ved uke 52 (tabell 32).

**Tabell 32: Effektresultater ved uke 52**

|                                             | <b>Humira<sup>a</sup></b><br><b>Maksimalt 40 mg</b><br><b>annenhver uke</b><br>N = 31 | <b>Humira<sup>b</sup></b><br><b>Maksimalt 40 mg</b><br><b>hver uke</b><br>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 <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 4/13 (30,8 %) | 5/16 (31,3 %)  |
| <sup>a</sup> Humira 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke<br><sup>b</sup> Humira 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke<br><sup>c</sup> Hos pasienter som samtidig fikk kortikosteroider ved baseline<br>Merknad: Pasienter med manglende verdier ved uke 52 eller som ble randomisert til å få gjentatt induksjons- eller vedlikeholdsbehandling ble ansett som ikke-responderende for endepunktene ved uke 52 |               |                |

Andre effektendepunkter inkluderte klinisk respons iht. Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) (definert som en reduksjon i PUCAI  $\geq$  20 poeng fra baseline) og klinisk remisjon iht. PUCAI (definert som PUCAI  $<$  10) ved uke 8 og uke 52 (tabell 33).

**Tabell 33: Endepunktresultater iht. PUCAI**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Uke 8                                                                         |                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Humira <sup>a</sup><br>Maksimalt 160 mg ved uke 0/placebo ved uke 1<br>N = 30 | Humira <sup>b,c</sup><br>Maksimalt 160 mg ved uke 0 og uke 1<br>N = 47 |
| Klinisk remisjon iht. PUCAI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 10/30 (33,3 %)                                                                | 22/47 (46,8 %)                                                         |
| Klinisk respons iht. PUCAI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 15/30 (50,0 %)                                                                | 32/47 (68,1 %)                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Uke 52                                                                        |                                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Humira <sup>d</sup><br>Maksimalt 40 mg annenhver uke<br>N = 31                | Humira <sup>e</sup><br>Maksimalt 40 mg hver uke<br>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 %)                                                         |
| <sup>a</sup> Humira 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<br><sup>b</sup> Humira 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2<br><sup>c</sup> Inkluderer ikke åpen induksjonsdose med Humira 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2<br><sup>d</sup> Humira 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke<br><sup>e</sup> Humira 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke<br>Merknad 1: Begge induksjonsgrupper fikk 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) i uke 4 og uke 6<br>Merknad 2: Pasienter med manglende verdier ved uke 8 ble ansett som ikke å ha oppnådd endepunktene<br>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 Humirabehandlede 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 Humira.

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 Humira 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  $\geq$  30 kg) annenhver uke i kombinasjon med deres baselinedose av metotreksat.

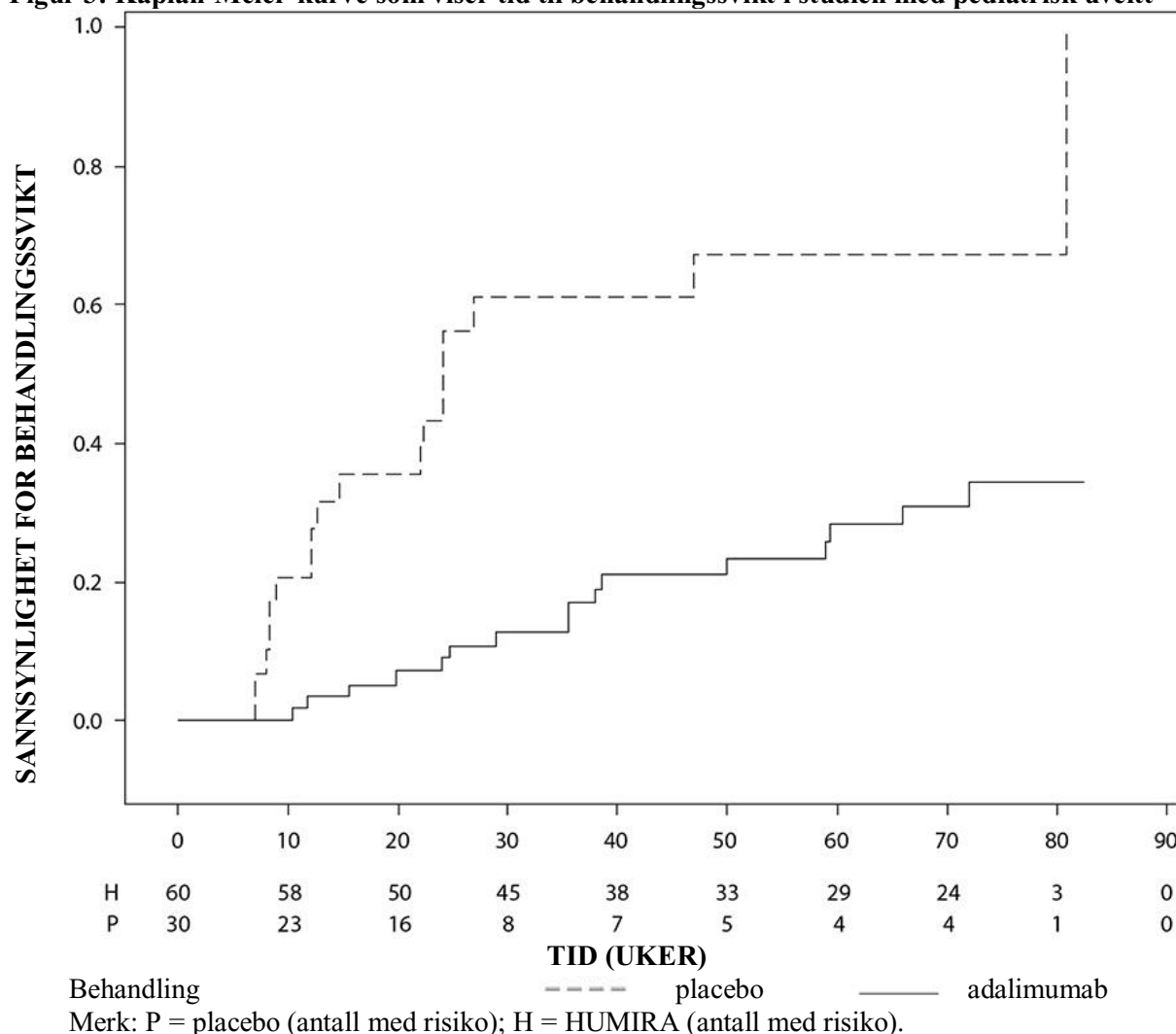
Det primære endepunktet var tid til behandlingssvikt. Kriteriene som definerte behandlingssvikt var forverret eller vedvarende okulær inflammasjon uten forbedring, delvis forbedring med utvikling av vedvarende okulære komorbiditeter eller forverring av okulære komorbiditeter, bruk av samtidige legemidler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

### Klinisk respons

Adalimumab forlenget tiden til behandlingssvikt signifikant, sammenlignet med placebo (se figur 3,  $p < 0,0001$  ved log rank test). Median tid til behandlingssvikt var 24,1 uker for pasienter behandlet med placebo. Det var ikke mulig å vurdere median tid til behandlingssvikt for pasienter behandlet med adalimumab, fordi mindre enn halvparten av pasientene opplevde behandlingssvikt. Adalimumab reduserte risikoen for behandlingssvikt signifikant med 75 % i forhold til placebo, som vist ved hazard ratio (HR = 0,25 [95 % KI: 0,12, 0,49]).



**Figur 3: Kaplan-Meier-kurve som viser tid til behandlingssvikt i studien med pediatrik uveitt**



## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon og distribusjon

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

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

Etter administrasjon av 24 mg/m<sup>2</sup> (maksimum 40 mg) subkutan annenhver uke hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) i alderen 4 til 17 år var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state (verdier målt fra uke 20 til 48) på  $5,6 \pm 5,6$  mikrog/ml (102 %

CV) 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<sup>2</sup> var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state  $6,0 \pm 6,1$  mikrog/ml (101 % CV) uten samtidig bruk av metotreksat og  $7,9 \pm 5,6$  mikrog/ml (71,2 % CV) ved samtidig bruk av metotreksat.

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

Etter subkutan administrasjon av 40 mg adalimumab annenhver uke hos voksne pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt, var den gjennomsnittlige bunnkonsentrasjonen ved steady-state  $8,0 \pm 4,6$  mikrog/ml ved uke 68.

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

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

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

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

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

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

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

konsentrasjoner av adalimumab ved uke 52  $15,3 \pm 11,4$  mikrog/ml (40/20 mg, ukentlig) og  $6,7 \pm 3,5$  mikrog/ml (20/10 mg, ukentlig).

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

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

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

#### Eksponering-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).

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

#### Eliminasjon

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

#### Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

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

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpesoffer

Mannitol  
Polysorbat 80  
Vann til injeksjonsvæsker

### 6.2 Uforlikeligheter

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

### 6.3 Holdbarhet

2 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 Humira ferdigfylt sprøyte eller ferdigfylt penn kan oppbevares ved temperaturer opptil maksimalt 25 °C for en periode på opptil 14 dager. Sprøyten eller pennen må beskyttes mot lys, og kastes hvis den ikke brukes innen 14 dager.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

#### Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning, endose i ferdigfylt sprøyte (type I glass) med en stempelpropp (brombutylgummi) og en kanyle med kanylehette (termoplastisk elastomer).

Pakninger:

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

#### Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning, endose i ferdigfylt penn for pasientbruk inneholder en ferdigfylt sprøyte. Sprøyten inni pennen er lagd av type 1 glass med en stempelpropp (brombutylgummi) og en kanyle med beskyttelseshette (termoplastisk elastomer).

Pakninger:

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

- 4 ferdigfylte penner (0,4 ml steril oppløsning), hver med 1 injeksjonstørk, i blisterpakning.
- 6 ferdigfylte penner (0,4 ml steril oppløsning), hver med 1 injeksjonstørk, i blisterpakning.

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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

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

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

EU/1/03/256/012

EU/1/03/256/013

EU/1/03/256/014

EU/1/03/256/015

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

EU/1/03/256/016

EU/1/03/256/017

EU/1/03/256/018

EU/1/03/256/019

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

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. september 2003

Dato for siste fornyelse: 8. september 2008

## **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

Humira 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Humira 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Humira 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver 0,8 ml endose ferdigfylt sprøyte inneholder 80 mg adalimumab.

Humira 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Hver 0,8 ml endose ferdigfylt penn inneholder 80 mg adalimumab.

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)

Klar, fargeløs oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

#### Revmatoid artritt

Humira 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.

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

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

#### Psoriasis

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

#### Hidradenitis suppurativa (HS)

Humira 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

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

### Pediatrik Crohns sykdom

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

### Ulcerøs kolitt

Humira 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.

### Pediatrik ulcerøs kolitt

Humira 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

Humira 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.

### Pediatrik uveitt

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

## **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

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

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

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

## Dosering

### *Revmatoid artritt*

Anbefalt dose av Humira 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 Humira.

Glukokortikoider, salisylater, ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) eller smertestillende midler kan fortsatt gis under behandling med Humira. Når det gjelder kombinasjon med andre sykdomsmodifiserende legemidler enn metotreksat se pkt. 4.4 og 5.1.

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

Tilgjengelig data antyder at klinisk respons vanligvis oppnås innen 12 ukers behandling. Videre behandling av en pasient som ikke har respondert innen denne perioden bør overveies.

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

### *Psoriasis*

Anbefalt startdose av Humira til voksne pasienter er 80 mg gitt subkutan etterfulgt av 40 mg subkutan etter en uke, og deretter 40 mg annenhver uke. Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte og/eller penn er tilgjengelig for vedlikeholdsdosen.

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 Humira 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.

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

### *Hidrosadenitt*

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

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

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



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

### *Crohns sykdom*

Anbefalt induksjonsregime med Humira hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom er 80 mg initialt (ved uke 0) etterfulgt av 40 mg ved uke 2. Dersom det er behov for en raskere behandlingsrespons kan et regime med 160 mg ved uke 0 (gitt som to 80 mg injeksjoner på en dag eller som en 80 mg injeksjon daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg i uke 2, 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 Humira og sykdomstegn og symptomer kommer tilbake, kan Humira reintroduseres. Det er lite erfaring med reintroduksjon av Humira 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 Humira 40 mg annenhver uke, kan ha nytte av en økning i dosering til 40 mg Humira 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.

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

### *Ulcerøs kolitt*

Anbefalt induksjonsregime med Humira hos voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt er 160 mg ved uke 0 (gitt som to 80 mg injeksjoner på en dag eller som en 80 mg injeksjon daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg ved uke 2. 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 Humira 40 mg annenhver uke, kan ha nytte av en økning i dosering til 40 mg Humira hver uke eller 80 mg annenhver uke.

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

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

### *Uveitt*

Anbefalt startdose av Humira til voksne pasienter med uveitt er 80 mg etterfulgt av 40 mg etter en uke, og deretter 40 mg annenhver uke. Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte og/eller penn er tilgjengelig for vedlikeholdsdosen. Det er begrenset erfaring med oppstart av behandling med Humira alene. Behandling med Humira kan startes i kombinasjon med kortikosteroider og/eller med andre ikke-biologiske immunmodulerende midler. To uker etter oppstart av behandling med Humira 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).

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

### Spesielle populasjoner

#### Eldre

Det er ikke nødvendig med justering av dosen.

#### Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

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

#### Pediatrisk populasjon

##### *Pediatrisk plakkpsoriasis*

Sikkerhet og effekt av Humira hos barn i alderen 4-17 år har blitt fastslått for plakkpsoriasis. Anbefalt dose av Humira er opptil maksimum 40 mg per dosering.

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

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

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

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

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 Humira startes igjen etter behov.

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

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

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

##### *Pediatrisk Crohns sykdom*

Anbefalt dose av Humira for pasienter fra 6 til 17 år med Crohns sykdom er basert på kroppsvekt (tabell 1). Humira administreres som subkutan injeksjon.

**Tabell 1. Humiradosering for pediatriske pasienter med Crohns sykdom**

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

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

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

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

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

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

#### *Pediatrisk ulcerøs kolitt*

Anbefalt dose av Humira for pasienter fra 6 til 17 år med ulcerøs kolitt er basert på kroppsvekt (tabell 2). Humira administreres som subkutan injeksjon.

**Tabell 2. Humiradosering for pediatriske pasienter med ulcerøs kolitt**

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

\*Pediatriske pasienter som fyller 18 år mens de bruker Humira, 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 Humira hos barn under 6 år ved denne indikasjonen.

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

#### *Pediatrisk uveitt*

Anbefalt dose av Humira for pediatriske pasienter over 2 år med uveitt er basert på kroppsvekt (tabell 3). Humira administreres som subkutan injeksjon.

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

**Tabell 3. Humiradosering for pediatriske pasienter med uveitt**

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

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

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

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

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

#### Administrasjonsmåte

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

Humira er tilgjengelig i andre styrker og formuleringer.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

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

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

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Sporbarhet

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

## Infeksjoner

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

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

Pasienter som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandling med Humira bør overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisering. Dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis, bør behandling med Humira 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 Humira 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 Humira.

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 Humira. 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 Humira 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 Humira 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 Humira begynner, og i samsvar med lokale retningslinjer.

Bruk av anti-tuberkulose profylaksebehandling bør også vurderes før start av behandling med Humira 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 Humira til tross for tuberkulose profylaksebehandling. Noen pasienter med vellykket behandling for aktiv tuberkulose, har igjen utviklet tuberkulose under behandling med Humira.

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 Humira.

#### *Andre opportunistiske infeksjoner*

Opportunistiske infeksjoner, inkludert invasive soppinfeksjoner er observert hos pasienter som behandles med Humira. 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 Humira 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 Humira, og som er kroniske bærere av viruset og (dvs. overflateantigen-positive). Noen tilfeller var fatale. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av Humira-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 Humira 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. Humira bør seponeres hos pasienter som utvikler HBV-reaktivering og effektiv antiviralterapi med passende støttebehandling bør startes.

#### Nevrologiske hendelser

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

#### Allergiske reaksjoner

Alvorlige allergiske reaksjoner forbundet med Humira var sjelden i kliniske studier. Ikke-alvorlige allergiske reaksjoner forbundet med Humira var mindre vanlige i kliniske studier. Rapporter på

alvorlige allergiske reaksjoner, inklusive anafylaksi, har blitt mottatt etter administrasjon av Humira. Hvis det oppstår anafylaktiske reaksjoner eller annen alvorlig allergisk reaksjon, må administrasjonen av Humira seponeres umiddelbart og nødvendig behandling initieres.

### Immunsuppresjon

I en studie med 64 pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med Humira, 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 Humira 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 Humira bør vurderes nøye. Man kan ikke utelukke en risiko for å utvikle hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter som behandles med Humira (se pkt. 4.8).

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

Alle pasienter, særlig de med en tidligere omfattende immunsuppressiv behandling eller psoriasis pasienter med en tidligere PUVA-behandling bør undersøkes for tilstedeværelse av ikke-melanom hudkreft før og under behandling med Humira. 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 vurderingen 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 Humira. 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 Humira. Seponering av behandling med Humira 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 Humira er tilgjengelig.

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

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

### Autoimmun aktivitet

Behandling med Humira kan forårsake dannelse av autoimmune antistoffer. Effekten av langtidsbehandling med Humira med hensyn til utvikling av autoimmune sykdommer er ukjent. Dersom en pasient etter behandling med Humira utvikler symptomer på lupuslignende syndrom og er positiv for antistoffer mot dobbelkjedet DNA, skal videre behandling med Humira 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 Humira. Den lange halveringstiden for adalimumab bør tas med i vurderingen når det planlegges kirurgiske inngrep. En pasient som må opereres under behandling med Humira 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 Humira.

## Tynntarmobstruksjon

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

## Eldre

Forekomsten av alvorlige infeksjoner hos pasienter over 65 år (3,7 %) som ble behandlet med Humira 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.

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

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

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

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

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

#### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder bør vurdere å benytte sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette å bruke det i minst fem måneder etter siste Humira-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, embryotoksisitet eller teratogenisitet. Prekliniske data vedrørende postnatal toksisitet på grunn av adalimumab er ikke tilgjengelige (se pkt. 5.3).

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

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

#### Amming

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

Humira kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vertigo og svekket syn kan oppstå etter administrasjon av Humira, se pkt. 4.8.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Humira er undersøkt hos 9506 pasienter i pivotale kontrollerte og åpne studier i opptil 60 måneder eller mer. Disse studiene inkluderte pasienter med nydiagnostisert og langvarig revmatoid artritt, juvenil idiopatisk artritt (polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt) og pasienter med aksial spondylartritt (Bekhterevs sykdom/ankyloserende spondylitt og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt), psoriasisartritt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, psoriasis, hidrosadenitt og uveitt. De pivotale kontrollerte studiene som inkluderer 6089 pasienter som ble behandlet med Humira 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 Humira 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 Humira. TNF-antagonister som Humira påvirker immunsystemet og bruk av dem kan påvirke kroppens forsvar mot infeksjon og kreft. Fatale og livstruende infeksjoner (inklusive sepsis, opportunistiske infeksjoner og TB), HBV-reaktivering og forskjellige maligniteter (inklusive leukemi, lymfom og HSTCL) er også rapportert ved bruk av Humira.

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 4 nedenfor: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ ); og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Den høyeste frekvens som er sett blant de forskjellige indikasjonene er inkludert. Dersom det finnes ytterligere informasjon et annet sted i pkt. 4.3, 4.4. og 4.8 vil denne bli merket med stjerne (\*) i organklasser kolonnen.

**Tabell 4**  
**Bivirkninger**

| <b>Organklasser</b>                  | <b>Frekvens</b> | <b>Bivirkninger</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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, histoplamosis og mycobacterium avium kompleks-infeksjon), bakterieinfeksjoner, øyeinfeksjoner, divertikulitt <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                                                                |                |                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)* | Vanlige        | Hudkreft unntatt melanom (inkludert basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom), godartet svulst                                  |
|                                                                                | Mindre vanlige | Lymfom**, solid organneoplasme (inkludert brystkreft, svulst i lunge, svulst i skjoldbruskkjertel), melanom**                    |
|                                                                                | Sjeldne        | Leukemi <sup>1)</sup>                                                                                                            |
|                                                                                | Ikke kjent     | Hepatosplenisk T-cellelymfom <sup>1)</sup> , merkelcellekarsinom (neuroendokrin karsinom av huden <sup>1)</sup> , Kaposis 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 <sup>1)</sup> , vaskulitt                                                                                             |
|                                                                                | Sjeldne        | Anafylaksi <sup>1)</sup>                                                                                                         |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer                                   | Svært vanlige  | Lipidøkning                                                                                                                      |
|                                                                                | Vanlige        | Hypokalemi, forhøyet urinsyre, unormale natriumverdier i blod, hypokalsemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering             |
| Psykiatriske lidelser                                                          | Vanlige        | Humørforandringer (inkludert depresjon), angst, søvnløshet                                                                       |
| Nevrologiske sykdommer*                                                        | Svært vanlige  | Hodepine                                                                                                                         |
|                                                                                | Vanlige        | Parestesier (inkludert hypoestesi), migrene, kompresjon av nerverot                                                              |
|                                                                                | Mindre vanlige | Cerebrovaskulær sykdom <sup>1)</sup> , tremor, neuropati                                                                         |
|                                                                                | Sjeldne        | Multipel sklerose<br>Demyeliniseringsforstyrrelser (f. eks. optisk nevritt, Guillain-Barré syndrom) <sup>1)</sup>                |
| Øyesykdommer                                                                   | Vanlige        | Synsforstyrrelser, konjunktivitt, blefaritt, hevelse i øye                                                                       |
|                                                                                | Mindre vanlige | Diplopi                                                                                                                          |
| Sykdommer i øre og labyrint                                                    | Vanlige        | Svimmelhet                                                                                                                       |

|                                                         |                |                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                         |                |                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                         | Mindre vanlige | Døvhets, øresus                                                                                                                                                                                                                             |
| Hjertesykdommer*                                        | Vanlige        | Takykardi                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                         | Mindre vanlige | Hjerteinfarkt <sup>1)</sup> , arytmi, kongestiv hjertesvikt                                                                                                                                                                                 |
|                                                         | Sjeldne        | Hjertestans                                                                                                                                                                                                                                 |
| Karsykdommer                                            | Vanlige        | Hypertensjon, flushing, hematoma                                                                                                                                                                                                            |
|                                                         | Mindre vanlige | Aortaaneurisme, vaskulær arteriell okklusjon, tromboflebitt                                                                                                                                                                                 |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum* | Vanlige        | Astma, dyspné, hoste                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                         | Mindre vanlige | Lungeemboli <sup>1)</sup> , interstitiell lungesykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom, pneumonitt, hydrothorax <sup>1)</sup>                                                                                                                |
|                                                         | Sjeldne        | Lungefibrose <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                  |
| Gastrointestinale sykdommer                             | Svært vanlige  | Abdominale smerter, kvalme og oppkast                                                                                                                                                                                                       |
|                                                         | Vanlige        | Gastrointestinal blødning, dyspepsi, refluksøsofagitt (GERD), Sjøgrens syndrom                                                                                                                                                              |
|                                                         | Mindre vanlige | Pankreatitt, dysfagi, ansiktsødem                                                                                                                                                                                                           |
|                                                         | Sjeldne        | Intestinal perforasjon <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                        |
| Sykdommer i lever og galleveier*                        | Svært vanlige  | Stigning i leverenzzymer                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                         | Mindre vanlige | Kolecystitt og kolelittiasis, hepatisk steatose forhøyet bilirubin i blod                                                                                                                                                                   |
|                                                         | Sjeldne        | Hepatitt, reaktivering av Hepatitt B <sup>1)</sup> , autoimmun hepatitt <sup>1)</sup>                                                                                                                                                       |
|                                                         | Ikke kjent     | Leversvikt <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                    |
| Hud- og underhudssykdommer                              | Svært vanlige  | Utslett (inkludert eksfoliativt utslett)                                                                                                                                                                                                    |
|                                                         | Vanlige        | Forverring eller nytt tilfelle av psoriasis (inkludert palmoplantar pustuløs psoriasis) <sup>1)</sup> , urtikaria, blåmerker (inkludert purpura), dermatitt (inkludert eksem), onychoclasia, hyperhidrose, alopeci <sup>1)</sup> , pruritus |
|                                                         | Mindre vanlige | Nattesvette, arrdannelse                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                         | Sjeldne        | Erythema multiforme <sup>1)</sup> , Stevens-Johnson syndrom <sup>1)</sup> , angioødem <sup>1)</sup> , kutan vaskulitt <sup>1)</sup> , lichenoid hudreaksjon <sup>1)</sup>                                                                   |
|                                                         | Ikke kjent     | Forverring av dermatomyositt symptomer <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                        |

|                                                            |                |                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sykdommer i muskler og bindevev                            | Svært vanlige  | Smerter i skjelett og muskulatur                                                                                                                                                                             |
|                                                            | Vanlige        | Muskelspasmer (inkludert forhøyet kreatinfosfokinase i blod)                                                                                                                                                 |
|                                                            | Mindre vanlige | Rabdomyolyse, systemisk lupus erythematosus                                                                                                                                                                  |
|                                                            | Sjeldne        | Lupus-lignende syndrom <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                         |
| Sykdommer i nyre og urinveier                              | Vanlige        | Nedsatt nyrefunksjon, hematuri                                                                                                                                                                               |
|                                                            | Mindre vanlige | Nokturi                                                                                                                                                                                                      |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer                 | Mindre vanlige | Erektile dysfunksjoner                                                                                                                                                                                       |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet* | Svært vanlige  | Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert erytem på injeksjonsstedet)                                                                                                                                        |
|                                                            | Vanlige        | Brystmerter, ødem, pyreksi <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                     |
|                                                            | Mindre vanlige | Inflammasjon                                                                                                                                                                                                 |
| Undersøkelser*                                             | Vanlige        | Koagulasjons- og blødningsforstyrrelser (inkludert forlenget aktivert partiell tromboplastintid), positiv test på autoantistoff (inkludert dobbeltkjedet DNA antistoff), forhøyet laktatdehydrogenase i blod |
|                                                            | Ikke kjent     | Økt vekt <sup>2)</sup>                                                                                                                                                                                       |
| Skader, forgiftninger og prosedyrerelaterte bivirkninger   | Vanlige        | Nedsatt tilhelning                                                                                                                                                                                           |

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

\*\* inkludert åpne forlengelsesstudier

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

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

### Hidrosadenitt

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

### Uveitt

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

## 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 Humira 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 Humira 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 Humira etter at infeksjonen var over.

Forekomsten av alvorlige infeksjoner var 0,04 per pasientår blant Humira-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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira hos pediatriske pasienter med kronisk plakkpsoriasis. Det ble ikke observert maligniteter hos 93 pediatriske pasienter med en eksponering på 65,3 pasientår under en Humira-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 Humira-studie hos pediatriske pasienter med uveitt.

Under de kontrollerte delene av pivotale kliniske studier med Humira 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 Humira *versus* 6,3 (3,4, 11,8) per 1000 pasientår blant 3444 pasienter i kontrollgruppen (gjennomsnittsvarighet for behandlingen var 4,0 måneder for Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira og 8,1 % av pasientene i kontrollgruppene angitt å ha positive verdier ved uke 24. To pasienter av de 3441 som ble behandlet med Humira 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 Humira 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 Humira og hos 1,6 % av pasientene i kontrollgruppen.

I kontrollerte fase 3 studier med Humira 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 Humira 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 Humira hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 2 til < 4 år.

I kontrollerte fase 3 studier med Humira 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 Humira og hos 0,9 % av pasientene i kontrollgruppen.

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

I kontrollerte fase 3 studier med Humira 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 Humira og hos 1,8 % av pasientene i kontrollgruppen.

Ingen stigninger i ALAT  $\geq 3 \times$  ULN ble sett i fase 3 studier med Humira hos pediatrike pasienter med plakkpsoriasis.

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



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

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

På tvers av alle indikasjoner i kliniske studier var pasienter med stigning i ALAT 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 Humira og azatioprin/6-merkaptopurin, sammenlignet med Humira alene.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

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

### **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiva, tumornekrosefaktor alfa (TNF- $\alpha$ )-hemmere. ATC-kode: L04AB04

#### 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 IC<sub>50</sub> på 0,1-0,2 nM).

## Farmakodynamiske effekter

Etter behandling med Humira, 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 Humira. Pasienter behandlet med Humira 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 Humira. Hos pasienter med Crohns sykdom ble en reduksjon i antall celler som uttrykker inflammasjonsmarkører i tykktarmen, inkludert en signifikant reduksjon i TNF $\alpha$ , observert. Endoskopiske studier i intestinal mukosa har vist slimhinnetilheling hos pasienter som ble behandlet med adalimumab.

## Klinisk effekt og sikkerhet

### *Revmatoid artritt*

Humira ble vurdert hos mer enn 3000 pasienter i alle kliniske studier på revmatoid artritt. Effekt og sikkerhet av Humira ble utredet i fem randomiserte, dobbeltblinde og velkontrollerte studier. Enkelte pasienter fikk behandling som varte i inntil 120 måneder. Smerter ved injeksjonsstedet forårsaket av Humira 40 mg/0,4 ml ble undersøkt i to randomiserte, aktivt kontrollerte, enkeltblinde, «crossover» studier som gikk over to perioder.

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

RA-studie II vurderte 544 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var  $\geq 18$  år, hvor behandlingen hadde mislyktes med minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel. Doser på 20 og 40 mg Humira 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 vurderte 619 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var  $\geq 18$  år og som hadde en ineffektiv respons på metotreksat ved doser mellom 12,5 til 25 mg eller var intolerante overfor 10 mg metotreksat hver uke. I denne studien var det tre grupper. Den første fikk placebo-injeksjoner hver uke i 52 uker. Den andre fikk 20 mg Humira hver uke i 52 uker. Den tredje gruppen fikk 40 mg Humira 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 Humira/MTX annenhver uke i inntil 10 år.

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

RA-studie V vurderte 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 vurderte effekten av kombinasjonsbehandling Humira 40 mg annenhver uke/metotreksat, Humira 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 Humira 40 mg ble gitt annenhver uke i opptil 10 år.

RA-studier VI og VII vurderte 60 pasienter hver med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt og som var  $\geq 18$  år. Inkluderte pasienter var enten nåværende brukere av Humira 40 mg/0,8 ml og som rangerte den gjennomsnittlige smerten ved injeksjonsstedet til minst 3 cm (på en 0-10 cm VAS) eller pasienter som var naive til biologiske legemidler når de startet med Humira 40 mg/0,8 ml. Pasienter ble randomisert til å få en enkelt dose Humira 40 mg/0,8 ml eller Humira 40 mg/0,4 ml, etterfulgt av en enkeltinjeksjon med den motsatte behandlingen ved den neste dosen.

Det primære endepunkt i RA-studiene I, II og III og det sekundære endepunkt i RA-studie IV var prosentandelen av pasientene som oppnådde en ACR (American College of Rheumatology) 20-respons ved uke 24 eller 26. Primært endepunkt i RA-studie V var andel pasienter som oppnådde ACR 50-respons ved uke 52. RA-studiene III og V hadde i tillegg et primært endepunkt ved uke 52 som gjaldt forsinkelse av sykdomsprogresjon (vurdert på grunnlag av røntgenundersøkelse). RA-studie III hadde også forandringer i livskvalitet som et primært endepunkt. Det primære endepunktet i RA-studiene VI og VII var smerter ved injeksjonsstedet umiddelbart etter injeksjon som målt ved 0-10 cm VAS.

### ACR-respons

Prosentandelen av pasienter behandlet med Humira 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 5.

**Tabell 5**  
**ACR-respons i placebokontrollerte studier (prosentandel av pasientene)**

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

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

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

<sup>c</sup> MTX = metotreksat

\*\*p < 0,01, Humira *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 Humira annenhver uke fortsatte 114 pasienter behandling med 40 mg Humira 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

Humira 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 Humira samt standardomsorg statistisk signifikant bedre enn hos pasienter som fikk placebo samt standardomsorg ( $p < 0,001$ ).

I RA-studiene I-IV oppnådde Humira-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 Humira og metotreksat til raskere og signifikant større ACR-responser enn metotreksat monoterapi og Humira monoterapi ved uke 52, og responsene vedvarte ved uke 104 (se tabell 6).

**Tabell 6**  
**ACR-responser i RA-studie V**  
**(prosent av pasientene)**

| Respons                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | MTX<br>n=257 | Humira<br>n=274 | Humira/MTX<br>n=268 | p-verdi <sup>a</sup> | p-verdi <sup>b</sup> | p-verdi <sup>c</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| ACR 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |              |                 |                     |                      |                      |                      |
| Uke 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 62,6 %       | 54,4 %          | 72,8 %              | 0,013                | < 0,001              | 0,043                |
| Uke 104                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 56,0 %       | 49,3 %          | 69,4 %              | 0,002                | < 0,001              | 0,140                |
| ACR 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |              |                 |                     |                      |                      |                      |
| Uke 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 45,9 %       | 41,2 %          | 61,6 %              | < 0,001              | < 0,001              | 0,317                |
| Uke 104                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 42,8 %       | 36,9 %          | 59,0 %              | < 0,001              | < 0,001              | 0,162                |
| ACR 70                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |              |                 |                     |                      |                      |                      |
| Uke 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 27,2 %       | 25,9 %          | 45,5 %              | < 0,001              | < 0,001              | 0,656                |
| Uke 104                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 28,4 %       | 28,1 %          | 46,6 %              | < 0,001              | < 0,001              | 0,864                |
| a. p-verdien er fra den parvise sammenligningen av metotreksat monoterapi og Humira/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U testen.<br>b. p-verdien er fra den parvise sammenligningen av Humira monoterapi og Humira/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U testen.<br>c. p-verdien er fra den parvise sammenligningen av Humira 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 Humira 40 mg annenhver uke, fortsatte 170 pasienter med Humira 40 mg annenhver uke i 10 år. Av disse hadde 154 pasienter (90,6 %) ACR 20-respons, 127 pasienter (74,7 %) hadde ACR 50-respons og 102 pasienter (60,0 %) hadde ACR 70-respons.

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

Humira/metotreksat pasienter viste signifikant mindre radiografisk progresjon enn pasienter som kun fikk metotreksat ved 6 og 12 måneder (se tabell 7).

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 Humira 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 Humira 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 7**  
**Radiografisk gjennomsnittlig endring over 12 måneder i RA-studie III**

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

<sup>a</sup>metotreksat

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

<sup>c</sup>Basert på rankanalyse

<sup>d</sup>Joint Space Narrowing

I RA-studie V ble strukturell leddskade vurdert radiografisk og uttrykt som en endring i modifisert Total Sharp Score (se tabell 8).

**Tabell 8**  
**Radiografisk gjennomsnittlig endring ved uke 52 i RA-studie V**

|                   | MTX<br>n=257<br>(95 % KI) | Humira<br>n=274<br>(95 % KI) | Humira/MTX<br>n=268<br>(95 % KI) | p-verdi <sup>a</sup> | p-verdi <sup>b</sup> | p-verdi <sup>c</sup> |
|-------------------|---------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Total Sharp Score | 5,7 (4,2-7,3)             | 3,0 (1,7-4,3)                | 1,3 (0,5-2,1)                    | < 0,001              | 0,0020               | < 0,001              |
| 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                |

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

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

<sup>c</sup>p-verdien er fra den parvise sammenligningen av Humira 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 Humira/metotreksat (henholdsvis 63,8 % og 61,2 %) sammenlignet med metotreksat monoterapi (henholdsvis 37,4 % og 33,5 %,  $p < 0,001$ ) og Humira 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, Humira monoterapi og Humira/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 Humira 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 Humira 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 Humira/metotreksat i forhold til metotreksat monoterapi og Humira 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.

### Smerter ved injeksjonsstedet

For de samlede RA «crossover» studiene VI og VII, ble det umiddelbart etter dosering observert en statistisk signifikant forskjell på smerter ved injeksjonsstedet mellom Humira 40 mg/0,8 ml og Humira 40 mg/0,4 ml (gjennomsnittlig VAS på 3,7 cm versus 1,2 cm, skala på 0-10 cm,  $p < 0,001$ ). Dette utgjorde en median reduksjon av smerter ved injeksjonsstedet på 84 %.

### *Psoriasis*

Sikkerhet og effekt av Humira har vært undersøkt hos voksne pasienter med kronisk plakkpsoriasis ( $\geq 10$  % BSA og Psoriasis Area and Severity Index (PASI)  $\geq 12$  eller  $\geq 10$ ) som var kandidater for systemisk behandling eller lysbehandling i randomiserte, dobbeltblinde studier. I psoriasisstudiene I og II var 73 % av pasientene tidligere behandlet med systemisk behandling eller lysbehandling. Sikkerhet og effekt av Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira *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 Humira etterfulgt av 40 mg annenhver uke (starter en uke etter den første dosen) i 16 uker. Det finnes ingen data som sammenligner Humira 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 Humira 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 9 og 10).

**Tabell 9**  
**Psoriasis Studie I (REVEAL)**  
**Effektresultater ved uke 16**

|                                                                                                  | <b>Placebo</b><br><b>N=398</b><br><b>n (%)</b> | <b>Humira 40 mg</b><br><b>annenhver uke</b><br><b>N=814</b><br><b>n (%)</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b><math>\geq</math> PASI 75<sup>a</sup></b>                                                     | 26 (6,5)                                       | 578 (70,9) <sup>b</sup>                                                     |
| <b>PASI 100</b>                                                                                  | 3 (0,8)                                        | 163 (20,0) <sup>b</sup>                                                     |
| <b>PGA: «Klar»/minimal</b>                                                                       | 17 (4,3)                                       | 506 (62,2) <sup>b</sup>                                                     |
| <sup>a</sup> Prosent av pasienter som oppnådde PASI 75-respons ble regnet som senterjustert rate |                                                |                                                                             |
| <sup>b</sup> $p < 0,001$ , Humira <i>versus</i> placebo                                          |                                                |                                                                             |

**Tabell 10**  
**Psoriasis Studie II (CHAMPION)**  
**Effektresultater ved uke 16**

|                                                           | <b>Placebo</b><br><b>N=53</b><br><b>n (%)</b> | <b>Metotreksat</b><br><b>N=110</b><br><b>n (%)</b> | <b>Humira 40 mg</b><br><b>annenhver uke</b><br><b>N=108</b><br><b>n (%)</b> |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b><math>\geq</math> PASI 75</b>                          | 10 (18,9)                                     | 39 (35,5)                                          | 86 (79,6) <sup>a, b</sup>                                                   |
| <b>PASI 100</b>                                           | 1 (1,9)                                       | 8 (7,3)                                            | 18 (16,7) <sup>c, d</sup>                                                   |
| <b>PGA: «Klar»/minimal</b>                                | 6 (11,3)                                      | 33 (30,0)                                          | 79 (73,1) <sup>a, b</sup>                                                   |
| <sup>a</sup> $p < 0,001$ Humira <i>versus</i> placebo     |                                               |                                                    |                                                                             |
| <sup>b</sup> $p < 0,001$ Humira <i>versus</i> metotreksat |                                               |                                                    |                                                                             |
| <sup>c</sup> $p < 0,01$ Humira <i>versus</i> placebo      |                                               |                                                    |                                                                             |
| <sup>d</sup> $p < 0,05$ Humira <i>versus</i> 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 Humira 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 Humira i psoriasisstudie I i 52 uker, og fortsatte med Humira 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 vurdert. 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 Humira *versus* placebo hos 72 pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakksoriasis og hånd og/eller fot psoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg Humira 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 Humira 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 Humira *versus* placebo hos 217 voksne pasienter med moderat til alvorlig neglepsoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg Humira 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 Humirabehandling 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 11). Behandling med Humira 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 11**  
**Psoriasisstudie IV Effekterresultater ved 16, 26 og 52 uker**

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



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

### *Hidrosadenitt*

Sikkerhet og effekt av Humira ble vurdert i randomiserte, dobbeltblinde, placebo-kontrollerte studier og en åpen forlengelsesstudie hos voksne pasienter med moderat til alvorlig hidrosadenitt (HS) som var intolerante, hadde en kontraindikasjon eller en utilstrekkelig respons over minst en 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 Humira med en startdose på 160 mg ved uke 0, 80 mg ved uke 2 og 40 mg hver uke ved uke 4 til uke 11. Samtidig behandling med antibiotika ble ikke tillatt under studien. Etter 12 ukers behandling ble pasientene som fikk Humira i periode A re-randomisert i periode B til én av tre behandlingsgrupper (40 mg Humira hver uke, 40 mg Humira annenhver uke, eller placebo fra uke 12 til uke 35). Pasientene som fikk placebo i periode A ble gitt Humira 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 Humira 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 Humira i periode A re-randomisert i periode B til én av tre behandlingsgrupper (40 mg Humira hver uke, 40 mg Humira 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 Humira ble administrert hver uke. Gjennomsnittlig eksponering i alle adalimumab-populasjoner var 762 dager. Pasientene brukte topikal antiseptisk vask daglig gjennom alle de tre studiene.

### Klinisk respons

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

Ved uke 12 oppnådde en signifikant høyere andel pasienter behandlet med Humira 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 12). Pasienter behandlet med Humira hadde signifikant redusert risiko for sykdomsoppbluss i løpet av de første 12 ukene med behandling.

**Tabell 12: Effekteresultater etter 12 uker, HS Studier I og II**

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

\* $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,001$ , Humira versus placebo

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

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

Behandling med 40 mg Humira 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 Humiragruppen, 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 Humira ukentlig med minst en delvis respons ved uke 12, var HiSCR raten ved uke 36 høyere hos pasienter som fortsatte behandling med Humira ukentlig, enn hos pasienter der doseringsfrekvensen ble redusert til annenhver uke eller der behandlingen ble stoppet (se tabell 13).

**Tabell 13: Andel av pasienter<sup>a</sup> som oppnådde HiSCR<sup>b</sup> ved uke 24 og 36 etter behandlingsendring fra ukentlig Humira ved uke 12**

|                                                                                                                                                                                | <b>Placebo<br/>(behandlingsstans)<br/>N = 73</b> | <b>Humira 40 mg<br/>annenhver uke<br/>N = 70</b> | <b>Humira 40 mg<br/>ukentlig<br/>N = 70</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Uke 24                                                                                                                                                                         | 24 (32,9 %)                                      | 36 (51,4 %)                                      | 40 (57,1 %)                                 |
| Uke 36                                                                                                                                                                         | 22 (30,1 %)                                      | 28 (40,0 %)                                      | 39 (55,7 %)                                 |
| <sup>a</sup> Pasienter med minst en delvis respons på Humira 40 mg ukentlig etter 12 ukers behandling.                                                                         |                                                  |                                                  |                                             |
| <sup>b</sup> Pasienter som oppfylte protokollspesifiserte kriterier for tap av respons eller ingen forbedring ble pålagt å avbryte studiene og ble regnet som ikke-respondere. |                                                  |                                                  |                                             |

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

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

### *Crohns sykdom*

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

Induksjon av klinisk remisjon (definert som CDAI  $< 150$ ) ble vurdert i to studier, CD-studie I (CLASSIC I) og CD-studie II (GAIN). I CD-studie I ble 299 pasienter som aldri hadde brukt TNF-antagonister randomisert til en av fire behandlingsgrupper; placebo ved uke 0 og 2, 160 mg Humira 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 Humira 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 vurdert 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)**

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

Alle p-verdiene er parvise sammenligninger av forholdene Humira *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 Humira<br>annenhver uke | 40 mg Humira hver<br>uke |
|------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------|--------------------------|
| <b>Uke 26</b>                                                    | <b>N=170</b> | <b>N=172</b>                  | <b>N=157</b>             |
| Klinisk remisjon                                                 | 17 %         | 40 %*                         | 47 %*                    |
| Klinisk respons (CR-100)                                         | 27 %         | 52 %*                         | 52 %*                    |
| Pasienter i steroidfri remisjon for $\geq 90$ dager <sup>a</sup> | 3 % (2/66)   | 19 % (11/58)**                | 15 % (11/74)**           |
| <b>Uke 56</b>                                                    | <b>N=170</b> | <b>N=172</b>                  | <b>N=157</b>             |
| Klinisk remisjon                                                 | 12 %         | 36 %*                         | 41 %*                    |
| Klinisk respons (CR-100)                                         | 17 %         | 41 %*                         | 48 %*                    |
| Pasienter i steroidfri remisjon for $\geq 90$ dager <sup>a</sup> | 5 % (3/66)   | 29 % (17/58)*                 | 20 % (15/74)**           |

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

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

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

Blant pasienter som ikke viste respons ved uke 4, oppnådde 43 % av dem som fikk vedlikeholdsdose med Humira 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 Humira 80/40 mg og Humira 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 Humira 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 Humira ved uke 0 etterfulgt av 80 mg ved uke 2, eller 80 mg Humira ved uke 0 etterfulgt av 40 mg ved uke 2. Etter uke 2 fikk pasientene i begge adalimumab-armene 40 mg annenhver uke. Klinisk remisjon (definert som Mayo score  $\leq 2$  uten subscore  $> 1$ ) ble vurdert ved uke 8.

I studien UC-II fikk 248 pasienter 160 mg Humira 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 Humira 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 Humira 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 16.

**Tabell 16**  
**Respons, remisjon og tilheling av slimhinner i studie UC-II**  
**(Prosent av pasientene)**

|                                                   | <b>Placebo</b> | <b>Humira 40 mg<br/>annenhver uke</b> |
|---------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------|
| <b>Uke 52</b>                                     | <b>N=246</b>   | <b>N=248</b>                          |
| Klinisk respons                                   | 18 %           | 30 %*                                 |
| Klinisk remisjon                                  | 9 %            | 17 %*                                 |
| Tilheling av slimhinner                           | 15 %           | 25 %*                                 |
| Steroid-fri remisjon $\geq 90$ dager <sup>a</sup> | 6 %            | 13 %*                                 |
|                                                   | (N=140)        | (N=150)                               |
| <b>Uke 8 og 52</b>                                |                |                                       |
| Vedvarende respons                                | 12 %           | 24 %**                                |
| Vedvarende remisjon                               | 4 %            | 8 %*                                  |
| Vedvarende tilheling av slimhinner                | 11 %           | 19 %*                                 |

Klinisk remisjon er Mayo score  $\leq 2$  med ingen subscore  $> 1$ ;

Klinisk respons er reduksjon fra baseline i Mayo score  $\geq 3$  poeng og  $\geq 30$  % pluss en reduksjon i rektal blødning subscore [RMS]  $\geq 1$  eller en absolutt RBS på 0 eller 1;

\* $p < 0,05$  for Humira vs. placebo, parvis sammenligning av proporsjoner

\*\* $p < 0,001$  for Humira vs. placebo, parvis sammenligning av proporsjoner

<sup>a</sup> 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  $\geq 90$  dager ved uke 52.

Omtrent 40 % av pasientene i studien UC-II hadde tidligere vært behandlet med TNF-antagonisten infliximab uten tilfredsstillende effekt. Effekten av adalimumab hos disse pasientene ble redusert sammenlignet med det hos anti-TNF-naive pasienter. Blant pasienter som hadde mislyktes tidligere anti-TNF behandling, ble remisjon ved uke 52 oppnådd av 3 % på placebo og 10 % på adalimumab.

Pasienter fra studiene UC-I og UC-II hadde muligheten til å gå over i en åpen langsiktig forlengelsesstudie (UC-III). Etter 3 års behandling med adalimumab, fortsatte 75 % (301/402) å være i klinisk remisjon per partiell Mayo score.

#### Forekomst av sykehusinnleggelser

I løpet av 52 uker i studiene UC-I og UC-II, ble det observert lavere forekomst av sykehusinnleggelser uansett årsak og UC-relaterte sykehusinnleggelser for behandlingsgruppen som fikk adalimumab sammenlignet med placebogruppen. Antall sykehusinnleggelser uansett årsak i adalimumabgruppen var 0,18 per pasientår vs. 0,26 per pasientår i placebogruppen og tilsvarende utfall for UC-relaterte sykehusinnleggelser var 0,12 per pasientår vs. 0,22 per pasientår.

### Livskvalitet

Behandling med adalimumab, i studien UC-II, førte til forbedring i IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) score.

### Uveitt

I to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (UV I og II) ble sikkerhet og effekt av Humira vurdert hos voksne pasienter med ikke-infeksiøs intermediaær, posterior og panuveitt, med unntak av pasienter med isolert anterior uveitt. Pasienter fikk placebo eller Humira med en oppstartsdose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg annenhver uke med start én uke etter oppstartsdosen. Samtidig behandling med stabile doser av ett ikke-biologisk immunsuppressivt legemiddel var tillatt.

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

Studie UV II undersøkte 226 pasienter med inaktiv uveitt, som krever kronisk behandling med kortikosteroider (oral prednison 10-35 mg/dag) ved baseline for å kontrollere sykdommen. Pasientene gjennomgikk deretter et obligatoisk nedtrappingsregime med fullstendig seponering av kortikosteroider ved uke 19.

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

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

### Klinisk respons

Resultatene fra begge studiene viste statistisk signifikant reduksjon i risiko for behandlingssvikt hos pasienter behandlet med Humira *versus* pasienter som fikk placebo (se tabell 17). Begge studiene viste en tidlig og vedvarende effekt av Humira på andelen av pasienter som opplevde behandlingssvikt *versus* pasienter som fikk placebo (se figur 1).

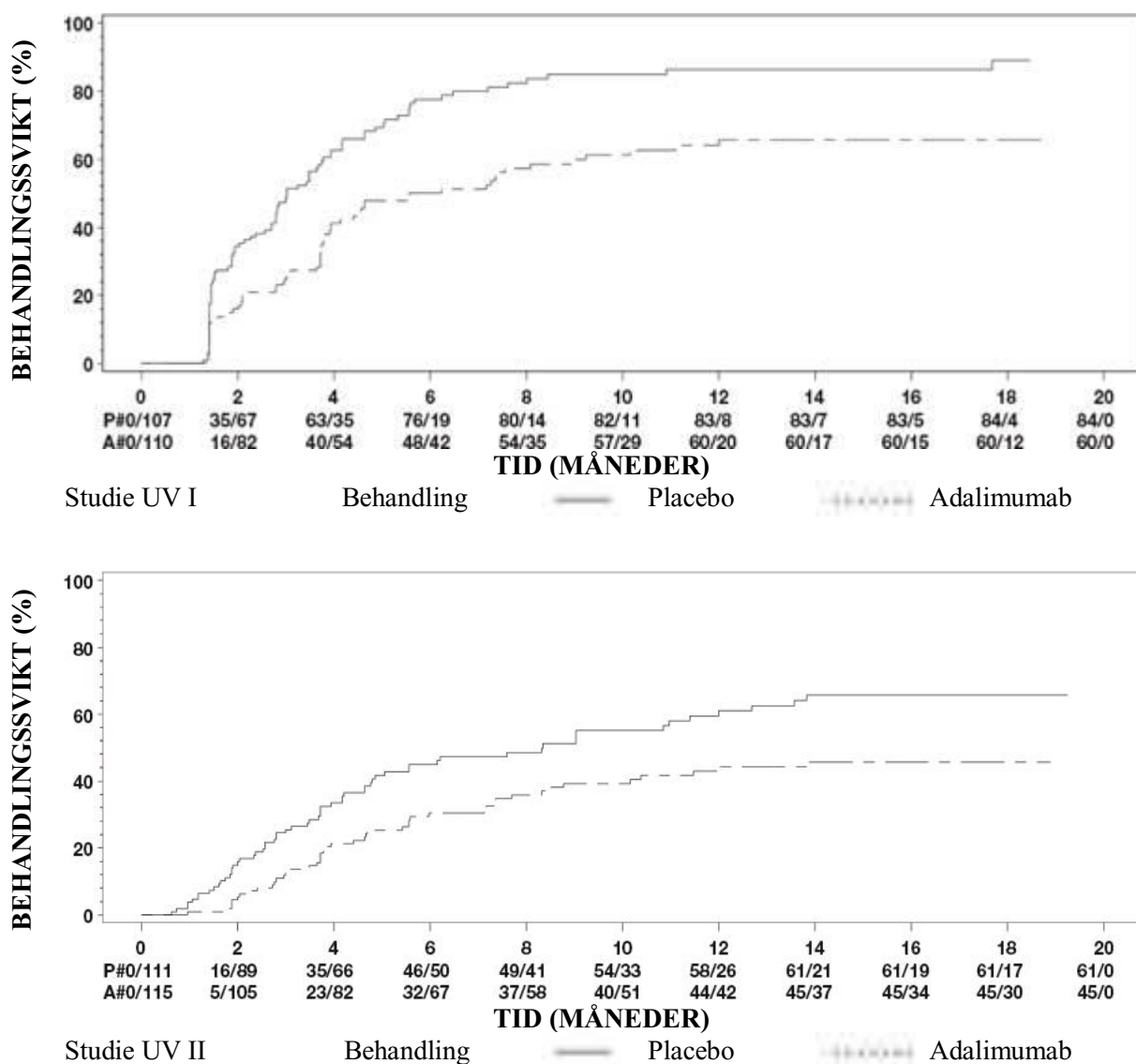
**Tabell 17**  
**Tid til behandlingssvikt i studiene UV I og UV II**

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

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

- <sup>a</sup> HR av adalimumab vs placebo fra «proportional hazards regression» med behandling som faktor.
- <sup>b</sup> 2-sidet p-verdi fra log rank test.
- <sup>c</sup> NE = kan ikke estimeres. Færre enn halvparten av risikopasientene hadde en hendelse.

**Figur 1: Kaplan-Meier kurver som oppsummerer tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (studie UV I) eller uke 2 (studie UV II)**



Merk: P# = Placebo (Antall hendelser/Antall i risiko); A# = Humira (Antall hendelser/Antall i risiko).

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

Av de 424 pasientene som ble inkludert i den ukontrollerte langtidsforlengelsesstudien av UV I og UV II, ble 60 pasienter vurdert som ikke-kvalifiserte (f.eks. på grunn av avvik eller på grunn av komplikasjoner sekundært til diabetisk retinopati, på grunn av katarakteroperasjon, eller vitrektomi) og ble ekskludert fra den primære effektanalysen. Av de 364 gjenstående pasientene fullførte

269 pasienter (74 %) 78 uker med åpen adalimumabbehandling. Basert på observerte data («observed data approach») hadde 216 (80,3 %) inaktiv sykdom (ingen aktive inflammatoriske lesjoner, cellegradering i fremre kammer (AC)  $\leq 0,5+$ , uklarhet i glasslegemet («vitreous haze», VH) gradering  $\leq 0,5+$ ) med en samtidig steroiddose  $\leq 7,5$  mg per dag, og 178 (66,2 %) oppnådde steroidfri inaktiv sykdom. Beste korrigerte synskarphet (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 Humira 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 Humira 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.

Pasienter i revmatoid artritt studiene I, II og III ble testet ved flere tidspunkter med hensyn på antistoffer mot adalimumab i løpet av perioden fra 6 til 12 måneder. I de pivotale studiene ble det identifisert antistoffer mot adalimumab hos 5,5 % (58/1053) av pasientene som var behandlet med adalimumab, sammenlignet med 0,5 % (2/370) hos dem som fikk placebo. Hos pasientene som ikke fikk metotreksat samtidig var forekomsten 12,4 % sammenlignet med 0,6 % når adalimumab ble gitt som tillegg til metotreksat.

Hos pasienter med Crohns sykdom ble anti-adalimumab antistoffer påvist hos 7/269 pasienter (2,6 %) og hos 19/487 pasienter (3,9 %) med ulcerøs kolitt.

Hos voksne pasienter med psoriasis ble anti-adalimumab antistoffer påvist hos 77/920 pasienter (8,4 %) behandlet med adalimumab som monoterapi.

Hos voksne pasienter med plakkpsoriasis som hadde fått monoterapi med adalimumab over lang tid og hadde deltatt i en seponerings- og gjentatt behandlingsstudie, var prosenten av adalimumab antistoffer etter gjenopptagelse av behandlingen (11 av 482 pasienter, 2,3 %) lik prosenten observert før avvenningen (11 av 590 pasienter, 1,9 %).

Hos pasienter med moderat til alvorlig hidrosadenitt ble anti-adalimumab antistoffer identifisert hos 10/99 pasienter (10,1 %) behandlet med adalimumab.

Hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv pediatrik Crohns sykdom ble anti-adalimumab antistoffer utviklet hos 3,3 % av pasientene behandlet med adalimumab.

Hos voksne pasienter med ikke-infeksiøs uveitt ble anti-adalimumab antistoffer påvist hos 4,8 % (12/249) av pasientene behandlet med adalimumab.

Hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv pediatrik ulcerøs kolitt ble anti-adalimumab antistoffer utviklet hos 3 % av pasientene behandlet med adalimumab.

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



## Pediatrisk populasjon

### *Hidrosadenitt hos ungdom*

Det finnes ingen kliniske studier med Humira 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*

Humira ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet klinisk studie designet for å vurdere 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 18.

**Tabell 18**  
**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 |

## Effekresultater

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 19. Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler er presentert i tabell 20.

| <b>Tabell 19</b><br><b>Pediatrisk CD studie</b><br><b>PCDAI klinisk remisjon og respons</b> |                                                                                  |                                                                             |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|                                                                                             | <b>Standard dose</b><br><b>40/20 mg</b><br><b>annenhver uke</b><br><b>N = 93</b> | <b>Lav dose</b><br><b>20/10 mg</b><br><b>annenhver uke</b><br><b>N = 95</b> | <b>P-verdi*</b> |
| <b>Uke 26</b>                                                                               |                                                                                  |                                                                             |                 |
| Klinisk remisjon                                                                            | 38,7 %                                                                           | 28,4 %                                                                      | 0,075           |
| Klinisk respons                                                                             | 59,1 %                                                                           | 48,4 %                                                                      | 0,073           |
| <b>Uke 52</b>                                                                               |                                                                                  |                                                                             |                 |
| Klinisk remisjon                                                                            | 33,3 %                                                                           | 23,2 %                                                                      | 0,100           |
| Klinisk respons                                                                             | 41,9 %                                                                           | 28,4 %                                                                      | 0,038           |

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

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

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

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

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

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

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

Ett hundre pasienter (n=100) fra Pediatrisk CD studien fortsatte i en åpen, langtids-, forlengelsesstudie. Etter 5 år med adalimumab-behandling var 74 % (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 Humira 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 Humira 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 Humira 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  $\geq$  2 poeng og  $\geq$  30 % fra baseline) randomisert likt til dobbeltblindet vedlikeholdsbehandling med Humira 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  $\leq 2$  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 Humira-induksjonsgruppene er vist i tabell 21.

**Tabell 21: Klinisk remisjon iht. PMS ved uke 8**

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

Hos pasienter som fikk Humira 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  $\geq 3$  poeng og  $\geq 30$  % fra baseline) hos pasienter med respons ved uke 8, slimhinnetilheling (definert som Mayo endoskopi subscore  $\leq 1$ ) hos pasienter med respons ved uke 8, klinisk remisjon iht. FMS hos pasienter i remisjon ved uke 8, og andelen pasienter i kortikosteroidfri remisjon iht. FMS hos pasienter med respons ved uke 8 vurdert ved uke 52 (tabell 22).

**Tabell 22: Effektresultater ved uke 52**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Humira<sup>a</sup><br/>Maksimalt 40 mg<br/>annenhver uke<br/>N = 31</b> | <b>Humira<sup>b</sup><br/>Maksimalt 40 mg<br/>hver uke<br/>N = 31</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Klinisk remisjon hos uke 8 PMS-respondere                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 9/31 (29,0 %)                                                              | 14/31 (45,2 %)                                                        |
| Klinisk respons hos uke 8 PMS-respondere                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 19/31 (61,3 %)                                                             | 21/31 (67,7 %)                                                        |
| Slimhinnetilheling hos uke 8 PMS-respondere                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 12/31 (38,7 %)                                                             | 16/31 (51,6 %)                                                        |
| Klinisk remisjon hos uke 8 PMS-pasienter i remisjon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 9/21 (42,9 %)                                                              | 10/22 (45,5 %)                                                        |
| Kortikosteroidfri remisjon hos uke 8 PMS-respondere <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 4/13 (30,8 %)                                                              | 5/16 (31,3 %)                                                         |
| <sup>a</sup> Humira 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke<br><sup>b</sup> Humira 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke<br><sup>c</sup> Hos pasienter som samtidig fikk kortikosteroider ved baseline<br>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 23).

**Tabell 23: Endepunktresultater iht. PUCAI**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Uke 8</b>                                                                              |                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Humira<sup>a</sup><br/>Maksimalt 160 mg ved uke<br/>0/placebo ved uke 1<br/>N = 30</b> | <b>Humira<sup>b,c</sup><br/>Maksimalt 160 mg ved<br/>uke 0 og uke 1<br/>N = 47</b> |
| Klinisk remisjon iht. PUCAI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 10/30 (33,3 %)                                                                            | 22/47 (46,8 %)                                                                     |
| Klinisk respons iht. PUCAI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 15/30 (50,0 %)                                                                            | 32/47 (68,1 %)                                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Uke 52</b>                                                                             |                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Humira<sup>d</sup><br/>Maksimalt 40 mg<br/>annenhver uke<br/>N = 31</b>                | <b>Humira<sup>e</sup><br/>Maksimalt 40 mg<br/>hver uke<br/>N = 31</b>              |
| 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 %)                                                                     |
| <sup>a</sup> Humira 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<br><sup>b</sup> Humira 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2<br><sup>c</sup> Inkluderer ikke åpen induksjonsdose med Humira 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2<br><sup>d</sup> Humira 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke<br><sup>e</sup> Humira 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke<br>Merknad 1: Begge induksjonsgrupper fikk 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) i uke 4 og uke 6<br>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 Humirabehandlede 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 Humira.

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

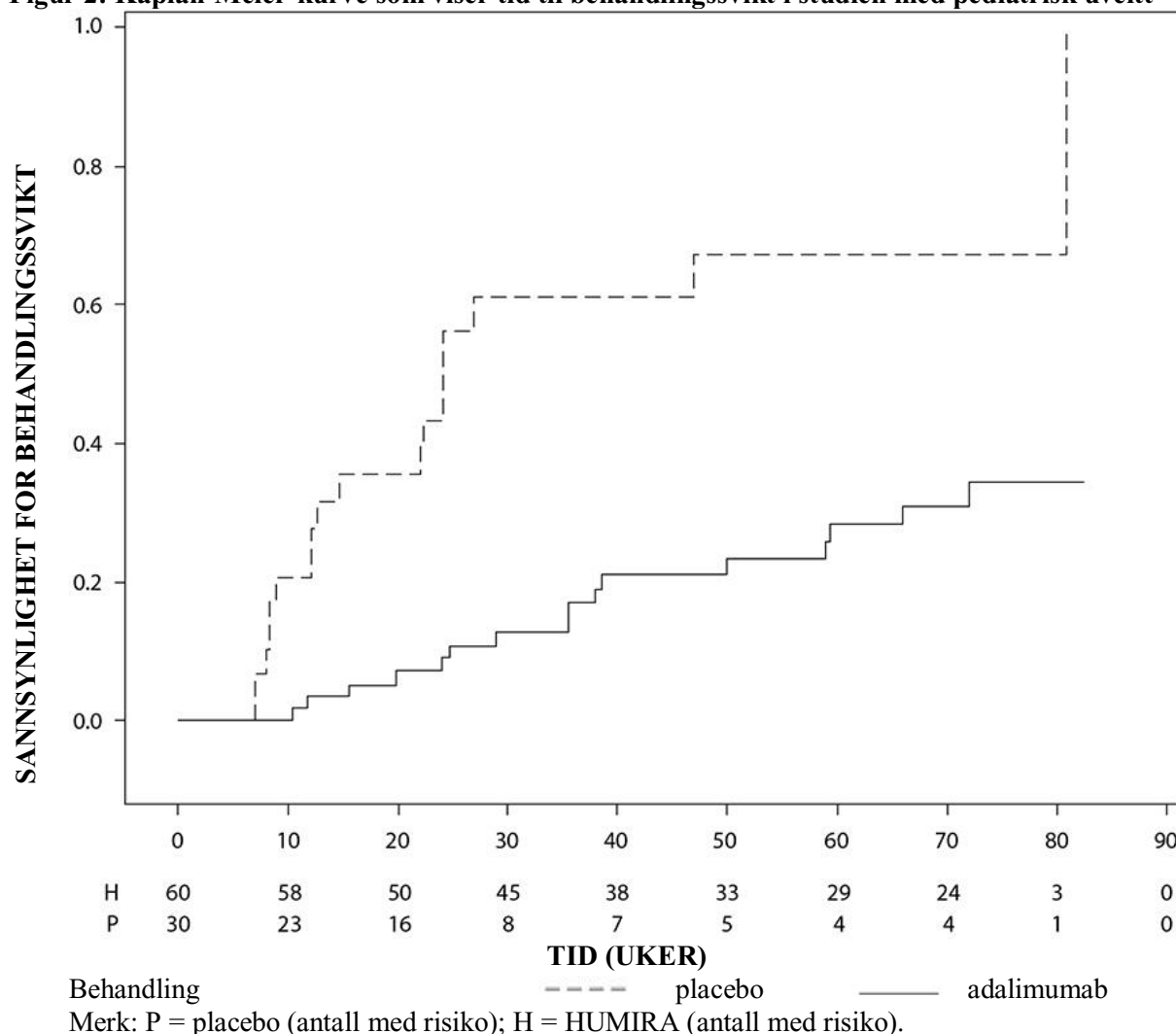
Sikkerhet og effekt av Humira ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 90 pediatriske pasienter mellom 2 og < 18 år med aktiv JIA-assosiert ikke-infeksiøs fremre uveitt, som ikke responderte på behandling etter minst 12 ukers behandling med metotreksat. Pasientene fikk enten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

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

#### Klinisk respons

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

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



## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon og distribusjon

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Etter subkutan administrasjon av en dose basert på kroppsvekten på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke til pediatrike 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 mikrog/ml.

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

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

#### Eksponering-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).

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

#### Eliminasjon

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

#### Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Humira 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 Hjelpesoffer**

Mannitol  
Polysorbat 80  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

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

### **6.3 Holdbarhet**

2 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 Humira ferdigfylt sprøyte eller ferdigfylt penn kan oppbevares ved temperaturer opptil maksimalt 25 °C for en periode på opptil 14 dager. Sprøyten eller pennen må beskyttes mot lys, og kastes hvis den ikke brukes innen 14 dager.

#### 6.5 Emballasje (type og innhold)

##### Humira 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Humira 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning, endose i ferdigfylt sprøyte (type I glass) med en stempelpropp (brombutylgummi) og en kanyle med kanylehette (termoplastisk elastomer).

Pakninger:

- 1 ferdigfylt sprøyte (0,8 ml steril oppløsning) med 1 injeksjonstørk, i blisterpakning.

##### Humira 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Humira 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning, endose i ferdigfylt penn for pasientbruk inneholder en ferdigfylt sprøyte. Sprøyten inni pennen er lagd av type 1 glass med en stempelpropp (brombutylgummi) og en kanyle med beskyttelseshette (termoplastisk elastomer).

Pakninger:

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

### 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Humira 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
EU/1/03/256/020

Humira 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn  
EU/1/03/256/021  
EU/1/03/256/027

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

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. september 2003  
Dato for siste fornyelse: 8. september 2008

## **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 av biologisk virkestoff

AbbVie Bioresearch Center  
100 Research Drive  
Worcester  
MA 01605  
USA

og

AbbVie Biotechnology Ltd.  
Road No. 2, Km. 59.2  
Barceloneta  
Puerto Rico 00617

og

Lonza Biologics Tuas PTE Ltd  
35 Tuas South Ave 6  
Singapore 637377

og

AbbVie Operations Singapore PTE Ltd  
23 Tuas South Avenue 6  
Singapore 637022

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

AbbVie Biotechnology GmbH  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

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

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-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**

Pasientkortet (voksne og barn) inneholder følgende hovedelementer

- infeksjoner, inkludert tuberkulose
- kreft
- problemer med nervesystemet
- vaksinasjoner

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

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

Humira 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
adalimumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

En 0,2 ml ferdigfylt sprøyte inneholder 20 mg adalimumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: mannitol, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker. For ytterligere informasjon, se pakningsvedlegget.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning  
2 ferdigfylte sprøyter  
2 injeksjonstørk

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI**

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Til bruk hos barn

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.  
Se pakningsvedlegg for alternative oppbevaringsbetingelser.

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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/256/022

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

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

Humira 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

|                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP</b><br><b>TEKST PÅ BRETT</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                |
|--------------------------------|
| <b>1.     LEGEMIDLETS NAVN</b> |
|--------------------------------|

Humira 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
adalimumab

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>2.     NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|----------------------------------------------------------------|

AbbVie (som logo)

|                          |
|--------------------------|
| <b>3.     UTLØPSDATO</b> |
|--------------------------|

EXP

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>4.     PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|---------------------------------|

Lot

|                     |
|---------------------|
| <b>5.     ANNET</b> |
|---------------------|

Se pakningsvedlegg for informasjon om oppbevaring.

Kun til engangsbruk.

Til bruk hos barn

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

**ETIKETT PÅ SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Humira 20 mg injeksjonsvæske  
adalimumab  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

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

20 mg/0,2 ml

**6. ANNET**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### YTTERKARTONG

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Humira 40 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning  
adalimumab

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

En 0,8 ml oppløsning i hetteglass inneholder 40 mg adalimumab.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, sitronsyremonohydrat, natriumsitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker. For ytterligere informasjon, se pakningsvedlegget.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Inneholder 2 esker hver kun for én injeksjon

**Hver eske inneholder:**

- 1 hetteglass
- 1 steril injeksjonssprøyte
- 1 steril kanyle
- 1 steril hetteglassadapter
- 2 injeksjonstørk

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til bruk hos barn

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.  
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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/256/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

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

Humira 40 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****INDRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Humira 40 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning  
adalimumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

En 0,8 ml oppløsning i hetteglass inneholder 40 mg adalimumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: mannitol, sitronsyremonohydrat, natriumsitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker. For ytterligere informasjon, se pakningsvedlegget.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

1 steril injeksjonssprøyte

1 steril kanyle

1 steril hetteglassadapter

2 injeksjonstørk

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI**

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Til bruk hos barn

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.  
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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/256/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

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

Humira 40 mg

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

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

**ETIKETT PÅ HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Humira 40 mg/0,8 ml injeksjonsvæske  
adalimumab  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

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

40 mg/0,8 ml

**6. ANNET**

Kun til engangsbruk



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

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
adalimumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

En 0,8 ml ferdigfylt sprøyte inneholder 40 mg adalimumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: mannitol, sitronsyremonohydrat, natriumsitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker. For ytterligere informasjon, se pakningsvedlegget.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte

1 injeksjonstørk

2 ferdigfylte sprøyter

2 injeksjonstørk

4 ferdigfylte sprøyter

4 injeksjonstørk

6 ferdigfylte sprøyter

6 injeksjonstørk

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI**

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.  
Se pakningsvedlegg for alternative oppbevaringsbetingelser.

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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/256/002  
EU/1/03/256/003  
EU/1/03/256/004  
EU/1/03/256/005

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

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

Humira 40 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

|                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

|                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP</b><br><b>TEKST PÅ BRETT</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                |
|--------------------------------|
| <b>1.     LEGEMIDLETS NAVN</b> |
|--------------------------------|

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
adalimumab

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>2.     NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|----------------------------------------------------------------|

AbbVie (som logo)

|                          |
|--------------------------|
| <b>3.     UTLØPSDATO</b> |
|--------------------------|

EXP

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>4.     PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|---------------------------------|

Lot

|                     |
|---------------------|
| <b>5.     ANNET</b> |
|---------------------|

Se pakningsvedlegg for informasjon om oppbevaring.

Kun til engangsbruk.

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

**ETIKETT PÅ SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Humira 40 mg injeksjonsvæske  
adalimumab  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

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

40 mg/0,8 ml

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE ELLER NÅR SLIK IKKE FINNES, PÅ INDRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
adalimumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

En 0,8 ml ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse inneholder 40 mg adalimumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: mannitol, sitronsyremonohydrat, natriumsitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker. For ytterligere informasjon, se pakningsvedlegget.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning  
1 ferdigfylt sprøyte  
1 injeksjonstørk

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI**

Subkutan bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Med kanylebeskyttelse.

**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.  
Se pakningsvedlegg for alternative oppbevaringsbetingelser.

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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/256/006

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Humira 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

|                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP</b><br><b>TEKST PÅ BRETT</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                |
|--------------------------------|
| <b>1.     LEGEMIDLETS NAVN</b> |
|--------------------------------|

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
adalimumab

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>2.     NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|----------------------------------------------------------------|

AbbVie (som logo)

|                          |
|--------------------------|
| <b>3.     UTLØPSDATO</b> |
|--------------------------|

EXP

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>4.     PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|---------------------------------|

Lot

|                     |
|---------------------|
| <b>5.     ANNET</b> |
|---------------------|

Se pakningsvedlegg for informasjon om oppbevaring.

Kun til engangsbruk.

Med kanylebeskyttelse.



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT PÅ SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Humira 40 mg injeksjonsvæske  
adalimumab  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

40 mg/0,8 ml

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn  
adalimumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

En 0,8 ml ferdigfylt penn inneholder 40 mg adalimumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: mannitol, sitronsyremonohydrat, natriumsitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80, natriumhydroksid 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

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI**

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.  
Se pakningsvedlegg for alternative oppbevaringsbetingelser.  
Den ferdigfylte pennen oppbevares i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/256/007  
EU/1/03/256/008  
EU/1/03/256/009  
EU/1/03/256/010

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Humira 40 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

|                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

|                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP</b><br><b>TEKST PÅ BRETT</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                |
|--------------------------------|
| <b>1.     LEGEMIDLETS NAVN</b> |
|--------------------------------|

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn  
adalimumab

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>2.     NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|----------------------------------------------------------------|

AbbVie (som logo)

|                          |
|--------------------------|
| <b>3.     UTLØPSDATO</b> |
|--------------------------|

EXP

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>4.     PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|---------------------------------|

Lot

|                     |
|---------------------|
| <b>5.     ANNET</b> |
|---------------------|

Se pakningsvedlegg for informasjon om oppbevaring.

Kun til engangsbruk.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT PÅ PENN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Humira 40 mg injeksjonsvæske  
adalimumab  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

40 mg/0,8 ml

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
adalimumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

En 0,4 ml ferdigfylt sprøyte inneholder 40 mg adalimumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: mannitol, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker. For ytterligere informasjon, se pakningsvedlegget.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte

1 injeksjonstørk

2 ferdigfylte sprøyter

2 injeksjonstørk

4 ferdigfylte sprøyter

4 injeksjonstørk

6 ferdigfylte sprøyter

6 injeksjonstørk

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI**

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.  
Se pakningsvedlegg for alternative oppbevaringsbetingelser.  
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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/256/012  
EU/1/03/256/013  
EU/1/03/256/014  
EU/1/03/256/015

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Humira 40 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.



|                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

|                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP</b><br><b>TEKST PÅ BRETT</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                |
|--------------------------------|
| <b>1.     LEGEMIDLETS NAVN</b> |
|--------------------------------|

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
adalimumab

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>2.     NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|----------------------------------------------------------------|

AbbVie (som logo)

|                          |
|--------------------------|
| <b>3.     UTLØPSDATO</b> |
|--------------------------|

EXP

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>4.     PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|---------------------------------|

Lot

|                     |
|---------------------|
| <b>5.     ANNET</b> |
|---------------------|

Se pakningsvedlegg for informasjon om oppbevaring.

Kun til engangsbruk.

40 mg/0,4 ml

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT PÅ SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Humira 40 mg injeksjonsvæske  
adalimumab  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

40 mg/0,4 ml

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn  
adalimumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

En 0,4 ml ferdigfylt penn inneholder 40 mg adalimumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: mannitol, polysorbat 80 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

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI**

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.  
Se pakningsvedlegg for alternative oppbevaringsbetingelser.  
Den ferdigfylte pennen oppbevares i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/256/016  
EU/1/03/256/017  
EU/1/03/256/018  
EU/1/03/256/019

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Humira 40 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

|                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

|                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP</b><br><b>TEKST PÅ BRETT</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                |
|--------------------------------|
| <b>1.     LEGEMIDLETS NAVN</b> |
|--------------------------------|

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn  
adalimumab

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>2.     NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|----------------------------------------------------------------|

AbbVie (som logo)

|                          |
|--------------------------|
| <b>3.     UTLØPSDATO</b> |
|--------------------------|

EXP

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>4.     PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|---------------------------------|

Lot

|                     |
|---------------------|
| <b>5.     ANNET</b> |
|---------------------|

Se pakningsvedlegg for informasjon om oppbevaring.

Kun til engangsbruk.

40 mg/0,4 ml

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT PÅ PENN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Humira 40 mg injeksjonsvæske  
adalimumab  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

40 mg/0,4 ml

**6. ANNET**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Humira 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
adalimumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

En 0,8 ml ferdigfylt sprøyte inneholder 80 mg adalimumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: mannitol, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker. For ytterligere informasjon, se pakningsvedlegget.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning  
1 ferdigfylt sprøyte  
1 injeksjonstørk

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI**

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Se pakningsvedlegg for alternative oppbevaringsbetingelser.  
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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/256/020

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Humira 80 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

|                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP</b><br><b>TEKST PÅ BRETT</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                |
|--------------------------------|
| <b>1.     LEGEMIDLETS NAVN</b> |
|--------------------------------|

Humira 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
adalimumab

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>2.     NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|----------------------------------------------------------------|

AbbVie (som logo)

|                          |
|--------------------------|
| <b>3.     UTLØPSDATO</b> |
|--------------------------|

EXP

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>4.     PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|---------------------------------|

Lot

|                     |
|---------------------|
| <b>5.     ANNET</b> |
|---------------------|

Se pakningsvedlegg for informasjon om oppbevaring.

Kun til engangsbruk.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT PÅ SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Humira 80 mg injeksjonsvæske  
adalimumab  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

80 mg/0,8 ml

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Humira 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn  
adalimumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

En 0,8 ml ferdigfylt penn inneholder 80 mg adalimumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: mannitol, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker. For ytterligere informasjon, se pakningsvedlegget.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt penn

2 injeksjonstørk

3 ferdigfylte penner

4 injeksjonstørk

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI**

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.  
Se pakningsvedlegg for alternative oppbevaringsbetingelser.  
Den ferdigfylte pennen oppbevares i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/256/021  
EU/1/03/256/027

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Humira 80 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

|                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP<br/>TEKST PÅ BRETT</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                |
|--------------------------------|
| <b>1.     LEGEMIDLETS NAVN</b> |
|--------------------------------|

Humira 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn  
adalimumab

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>2.     NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|----------------------------------------------------------------|

AbbVie (som logo)

|                          |
|--------------------------|
| <b>3.     UTLØPSDATO</b> |
|--------------------------|

EXP

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>4.     PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|---------------------------------|

Lot

|                     |
|---------------------|
| <b>5.     ANNET</b> |
|---------------------|

Se pakningsvedlegg for informasjon om oppbevaring.

Kun til engangsbruk.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT PÅ PENN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Humira 80 mg injeksjonsvæske  
adalimumab  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

80 mg/0,8 ml

**6. ANNET**



|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>PÅMINNELSES KLISTERMERKE TEKST (inkludert i pakningen)</b> |
|---------------------------------------------------------------|

Humira

Merk din kalender med vedlagte klistremerker for å minne deg om datoen for din neste dose.

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Humira 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 Humira og under behandling med Humira. Ha dette **pasientkortet** på deg eller barnet ditt.
- 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 Humira er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Humira
3. Hvordan du bruker Humira
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Humira
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Hvordan du injiserer Humira

#### **1. Hva Humira er og hva det brukes mot**

Humira inneholder virkestoffet adalimumab.

Humira brukes til å behandle betennelsessykdommene beskrevet under:

- Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt
- Entesittrelatert artritt
- Pediatrisk plakkpsoriasis
- Pediatrisk Crohns sykdom
- Pediatrisk uveitt

Virkestoffet i Humira, 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 $\alpha$ ), som er involvert i immunforsvaret. Ved betennelsessykdommene ovenfor foreligger det i økte nivåer. Ved å feste seg til TNF $\alpha$ , senker Humira betennelsesprosessen ved disse tilstandene.

#### Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt er en betennelsessykdom i leddene som vanligvis først oppstår i barndommen.

Humira 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 Humira for å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt.

Legen din vil bestemme om Humira skal brukes sammen med metotreksat eller alene.

### Entesittrelatert artritt

Entesittrelatert artritt er en betennelsessykdom i leddene og stedene der sener møter ben.

Humira 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 Humira 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.

Humira 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.

Humira 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 Humira for å redusere tegn og symptomer på sykdommen.

### Pediatrisk uveitt

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet.

Humira 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). Humira 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 Humira for å redusere tegn og symptomer på sykdommen.

## **2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Humira**

### **Bruk ikke Humira:**

- 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 Humira 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 Humira, men kontakte legen din umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.

### Infeksjoner

- Dersom barnet ditt har en infeksjon, inkludert langtidsinfeksjon eller en infeksjon i én del av kroppen (f.eks. leggsår) må du snakke med legen din før barnet ditt begynner å bruke Humira. Kontakt legen din hvis du er usikker.
- Barnet ditt kan lettere få infeksjoner mens han/hun behandles med Humira. 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
  - alvorlige infeksjoner i blodet (blodforgiftning)

I sjeldne tilfeller kan disse infeksjonene være livstruende. Det er viktig å fortelle legen din dersom barnet ditt får symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Humira en stund.

- Gi beskjed til legen din om barnet ditt bor eller reiser i områder hvor soppinfeksjoner (f.eks. histoplasmosse, koksidioidomykose eller blastomykose) er veldig vanlig.
- Gi beskjed til legen din om barnet ditt har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.
- Barnet ditt og hans/hennes lege bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens barnet ditt blir behandlet med Humira. 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 Humira, kommer legen din til å undersøke om barnet ditt har tegn eller symptomer på tuberkulose før Humira-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk vurdering 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 Humira 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.
  - Legen din bør teste barnet ditt for HBV. Hos personer som er bærere av HBV kan Humira forårsake at viruset blir aktivt igjen.
  - I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis barnet ditt tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV være livstruende.

## Operasjon eller inngrep i tennene

- Dersom barnet ditt skal opereres eller ha inngrep i tennene skal du si fra til legen din at barnet ditt bruker Humira. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Humira midlertidig.

## Demyeliniserende sykdom

- Dersom barnet ditt har eller utvikler en demyeliniserende sykdom (en sykdom som påvirker det isolerende laget rundt nervene, som multippel sklerose), vil legen avgjøre om han/hun kan bruke Humira. 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 Humira.
  - Spør legen din før barnet ditt får vaksiner.
  - Det anbefales at barn, hvis mulig, vaksineres som planlagt i henhold til alderen før behandling med Humira startes.
  - Dersom barnet ditt ble behandlet med Humira under graviditet, kan hennes spedbarn ha større risiko for å få en slik infeksjon inntil omtrent fem måneder etter siste dose Humira som hun mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller spedbarnets leger og annet helsepersonell at barnet ditt brukte Humira under graviditeten, slik at de kan vurdere når hennes barn burde vaksineres.

## Hjertesvikt

- Dersom barnet ditt har lett hjertesvikt og blir behandlet med Humira, må status for hans/hennes hjertesvikt overvåkes nøye av legen. Det er viktig å fortelle legen din om barnet ditt har hatt eller har en alvorlig hjertetilstand. Dersom han/hun utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (f.eks. tungpustethet, hovne føtter) skal du kontakte legen din umiddelbart. Legen din vil avgjøre om barnet ditt skal fortsette med Humira.

## Feber, blåmerker, blødning eller blekhet

- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok av de blodlegemene som forhindrer infeksjoner eller stopper blødninger. Legen din kan bestemme at behandlingen må avbrytes. Kontakt lege snarest hvis barnet ditt får feber som ikke forsvinner, får blåmerker eller blør svært lett eller ser svært blek ut.

## Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og voksne som får Humira eller andre TNF-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 Humira, 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 Humira. Noen av disse pasientene ble også behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin.
  - Fortell legen din dersom barnet ditt tar azatioprin eller 6-merkaptopurin sammen med Humira.
  - Tilfeller av ikke-melanom hudkreft har blitt sett hos pasienter som får Humira.
  - Fortell legen din hvis nye hudlesjoner (unormale forandringer på huden) viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende hudlesjoner forandrer seg.
- Andre krefttyper enn lymfomer er sett hos pasienter som hadde en bestemt type lungesykdom kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og som fikk behandling med andre TNF-blokkere. Dersom barnet ditt har KOLS, eller er storrøyker, skal du snakke med legen din om behandling med en TNF-blokker passer for barnet ditt.

### Autoimmune sykdommer

- I sjeldne tilfeller kan behandling med Humira føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

### **Andre legemidler og Humira**

Snakk med legen din eller apotek dersom barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Barnet ditt må ikke ta Humira sammen med legemidler som inneholder virkestoffene:

- anakinra
- abatacept.

Humira kan tas sammen med:

- metotreksat
- visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske midler (f.eks. sulfasalasin, hydroksyklorokin, leflunomid og gullpreparater til injeksjon)
- steroider eller smertestillende midler, deriblant ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Hvis du har spørsmål, kontakt legen din.

### **Graviditet og amming**

- Barnet ditt bør vurdere å bruke sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette bruken i minst 5 måneder etter siste behandling med Humira.
- 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.
- Humira 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 Humira under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått Humira.
- Humira kan brukes under amming.
- Dersom barnet ditt bruker Humira 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 Humira under graviditeten før spedbarnet vaksineres. For mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler».

### Kjøring og bruk av maskiner

Humira kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet og synsforstyrrelse kan oppstå etter injeksjon av Humira.

### 3. Hvordan du bruker Humira

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apotek har fortalt deg. Kontakt legen din eller apotek hvis du er usikker.

Anbefalte doser med Humira for hvert godkjent bruksområde er vist i tabellen under. Legen din kan forskrive en annen styrke av Humira dersom barnet ditt trenger en annen dose.

| <b>Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt</b>            |                                          |                  |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                              | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b> | <b>Merknader</b> |
| Barn, ungdom og voksne over 2 år som veier 30 kg eller mer | 40 mg annenhver uke                      | Ikke aktuelt     |
| Barn og ungdom over 2 år som veier 10 kg til under 30 kg   | 20 mg annenhver uke                      | Ikke aktuelt     |

| <b>Entesittrelatert artritt</b>                            |                                          |                  |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                              | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b> | <b>Merknader</b> |
| Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 30 kg eller mer | 40 mg annenhver uke                      | Ikke aktuelt     |
| Barn og ungdom over 6 år som veier 15 kg til under 30 kg   | 20 mg annenhver uke                      | Ikke aktuelt     |

| <b>Pediatrisk plakkpsoriasis</b>                               |                                                                                                              |                  |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                                  | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b>                                                                     | <b>Merknader</b> |
| Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer       | Første dose på 40 mg, etterfulgt av 40 mg en uke senere.<br><br>Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke. | Ikke aktuelt     |
| Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg | Første dose på 20 mg, etterfulgt av 20 mg en uke senere.<br><br>Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke. | Ikke aktuelt     |



| <b>Pediatrisk Crohns sykdom</b>                          |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                      |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                            | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b>                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Merknader</b>                                                                     |
| Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier 40 kg eller mer | <p>Første dose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg to uker senere.</p> <p>Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen til barnet ditt forskrive en første dose på 160 mg, etterfulgt av 80 mg to uker senere.</p> <p>Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.</p> | Legen til barnet ditt kan øke dosering til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. |
| Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg     | <p>Første dose på 40 mg, etterfulgt av 20 mg to uker senere.</p> <p>Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen forskrive en første dose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg to uker senere.</p> <p>Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.</p>                  | Legen til barnet ditt kan øke doseringsfrekvensen til 20 mg hver uke.                |

| <b>Pediatrisk uveitt</b>                           |                                          |                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                      | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b> | <b>Merknader</b>                                                                                                                                                             |
| Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg     | 20 mg annenhver uke                      | Legen kan forskrive en startdose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen på 20 mg annenhver uke. Det anbefales å bruke Humira sammen med metotreksat. |
| Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer | 40 mg annenhver uke                      | Legen 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 Humira sammen med metotreksat. |

### **Metode og administrasjonsmåte**

Humira administreres (gis) ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

**Detaljerte instruksjoner om hvordan du injiserer Humira finnes i avsnitt 7 «Hvordan du injiserer Humira».**

### **Dersom du tar for mye av Humira**

Dersom du ved et uhell injiserer Humira oftere enn legen har forskrevet, oppsøk legen din eller farmasøyt på apotek og fortell dem at barnet ditt har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen til legemidlet, selv om den er tom.

### **Dersom du har glemt å ta Humira**

Dersom du glemmer å gi barnet ditt en injeksjon, skal du injisere neste dose Humira så snart du husker det. Deretter gir du barnet ditt neste dose den dagen det opprinnelig var planlagt, som om du ikke hadde glemt en dose.

### **Dersom du avbryter behandling med Humira**

Beslutningen om å avbryte behandling med Humira bør diskuteres med legen din. Barnets symptomer kan komme tilbake hvis han/hun slutter å bruke Humira.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er milde til moderate. Noen kan imidlertid være alvorlige og kreve behandling. Bivirkninger kan oppstå i minst 4 måneder etter siste injeksjon med Humira.

### **Gi beskjed til legen din umiddelbart dersom du merker noe av det følgende**

- alvorlig utslett, elveblest eller andre tegn på allergisk reaksjon
- hovent ansikt, hender, føtter
- puste-, svelgebesvær
- kortpustethet i forbindelse med fysisk aktivitet eller når man ligger ned, eller hevelse i føttene

### **Gi beskjed til legen din så raskt som mulig dersom du merker noe av dette**

- tegn på infeksjoner, som feber, uvelhet, sår, tannproblemer, svie ved vannlating
- følelse av svakhet eller tretthet
- hoste
- prikking
- nummenhet
- dobbeltsyn
- svakhet i armer eller bein
- en kul eller åpent sår som ikke gror
- tegn og symptomer på blodsykdommer som f.eks. vedvarende feber, blåmerker, blødninger, blekhet

Symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkningene nedenfor, som er sett med Humira.

### **Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødme eller kløe)
- luftveisinfeksjon (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, lungebetennelse)
- hodepine
- smerter i buken
- kvalme og oppkast
- utslett

- smerter i muskler og skjelett

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa)
- mageinfeksjon (inkludert gastroenteritt)
- hudinfeksjon (inkludert cellulitt (betennelse med hevelse og ømhet i bindevev) og helvetesild)
- øreinfeksjon
- munninfeksjon (inkludert tanninfeksjoner og forkjølelsessår)
- infeksjoner i forplantningskanal
- urinveisinfeksjon
- soppinfeksjon
- leddinfeksjoner
- godartede tumorer
- hudkreft
- allergiske reaksjoner (inkludert sesongallergi)
- dehydrering
- humørsvingninger (inkludert depresjon)
- angst
- søvnvansker
- sanseforstyrrelser som kribling, prikking eller nummenhet
- migrene
- kompresjon av nerverot (inkludert smerter i korsryggen og i beina)
- synsforstyrrelser
- øyeinfeksjon
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye
- følelse av svimmelhet eller av å spinne
- følelse av at hjertet slår raskt
- høyt blodtrykk
- rødme
- blodansamling utenfor blodårer (hematom)
- hoste
- astma
- kortpusthet
- mageblødning
- dyspepsi (forstyrrelser i øvre mage-tarm-kanal, dårlig fordøyelse, oppblåsthet, halsbrann)
- sure oppstøt
- Sjøgrens syndrom (inkludert tørre øyne og munn)
- kløe
- kløende utslett
- blåmerke
- hudbetennelse (som eksem)
- brekking av fingernegl og tånegl
- økt svette
- hårtap
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis
- muskelkramper
- blod i urin
- nyreproblemer
- brystmerter
- ødem (hevelse)
- feber
- reduksjon i blodplater som øker risiko 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 sykdommer (inkludert hjernehinnebetennelse)
- øyebetennelser
- bakterieinfeksjoner
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen)
- kreft
- kreft som påvirker lymfesystemet
- melanom
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som sarkoidose)
- vaskulitt (betennelse i blodårene)
- skjelving
- nevropati (forstyrrelser av nerver)
- slag
- hørseltap, øresus
- følelse av at hjertet slår uregelmessig
- hjerteproblemer som forårsaker andpustenhet eller hevelse i ankler
- hjerteinfarkt
- en utposning på veggen av en stor pulsåre, betennelse og blodpropp i en blodåre, blokade av et blodkar
- lungesykdom som forårsaker andpustenhet (inkludert betennelse)
- lungeemboli (blodpropp i en blodåre i lungene)
- pleuravæske (unormal samling av væske i lungesekken)
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg
- svelgeproblemer
- opphovnet ansikt
- betennelse i gallebæren, gallestein
- fettlever
- 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 benmarg)
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk
- multipel sklerose
- nerveforstyrrelser (som betennelse på øyenervene og Guillain-Barré syndrom som kan forårsake muskelsvakhet, unormale sanseinntrykk, prikking i armene og overkroppen)
- hjertet slutter å pumpe
- lungefibrose (arrdannelse i lungene)
- hull på tarmen (perforasjon)
- hepatitt
- reaktivering av hepatitt B
- autoimmun hepatitt (leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunforsvar)
- betennelse i blodkarene i huden

- Stevens-Johnson syndrom (tidlige symptomer inkludert diffus følelse av ubehag og tretthett, feber, hodepine og utslett)
- ansiktsødem (opphovnet ansikt) i forbindelse med allergiske reaksjoner
- erythema multiforme (hudutslett med inflammasjon)
- lupuslignende syndrom
- angioødem (lokalisert opphovning av huden)
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett)

**Ikke kjent** (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig)
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft)
- Kaposi sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 8. Kaposi sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden
- leversvikt
- forverring av en tilstand kalt dermatomyositt (forekommer som hudutslett ledsaget med muskelsvakhet)
- vektøkning (for de fleste pasientene var vektøkningen liten)

Noen bivirkninger som er observert med Humira har ikke symptomer og kan bare vises gjennom blodprøver. Disse er:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for røde blodlegemer
- forhøyede lipider i blod
- forhøyede leverenzymer

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- høye blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for blodplater
- forhøyet urinsyre i blod
- unormale blodverdier for natrium
- lave blodverdier for kalsium
- lave blodverdier for fosfat
- høyt blodsukker
- høye blodverdier for laktatdehydrogenase
- tilstedeværelse av autoantistoffer i blod
- lavt kaliumnivå i blodet

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve)

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og antall plater

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt legen din eller apotek dersom barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Humira

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten/blisteret/esken etter EXP.

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 Humira ferdigfylt sprøyte oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) for en periode på maksimum 14 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur **må sprøyten brukes innen 14 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet.

Du bør notere datoen når sprøyten først tas ut fra kjøleskapet, og datoen for når den burde bli kastet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør 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 Humira

Virkestoffet er adalimumab.

Hjelpestoffer er mannitol, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

### Hvordan Humira ferdigfylt sprøyte ser ut og innholdet i pakningen

Humira 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte til bruk hos barn er tilgjengelig som steril oppløsning av 20 mg adalimumab oppløst i 0,2 ml oppløsning.

Humira ferdigfylt sprøyte er en glassprøyte som inneholder adalimumaboppløsning.

Humira ferdigfylt sprøyte er tilgjengelig i pakning med 2 ferdigfylte sprøyter og 2 injeksjonsstørk.

Humira er tilgjengelig som hetteglass, ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

### Tilvirker

AbbVie Biotechnology GmbH  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

**България**

АбВи ЕООД

Тел.: +359 2 90 30 430

**Česká republika**

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

**Danmark**

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

**Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

**Eesti**

AbbVie OÜ

Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 214 4165 555

**España**

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 91 384 09 10

**France**

AbbVie

Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.

Tel + 385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

**Lietuva**

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

**Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

**Magyarország**

AbbVie Kft.

Tel.: +36 1 455 8600

**Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 21220174

**Nederland**

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

**Norge**

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

AbbVie Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 372 78 00

**Portugal**

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

**România**

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

**Κύπρος**  
Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ.: +357 22 34 74 40

**Sverige**  
AbbVie AB  
Tel: +46 (0)8 684 44 600

**Latvija**  
AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

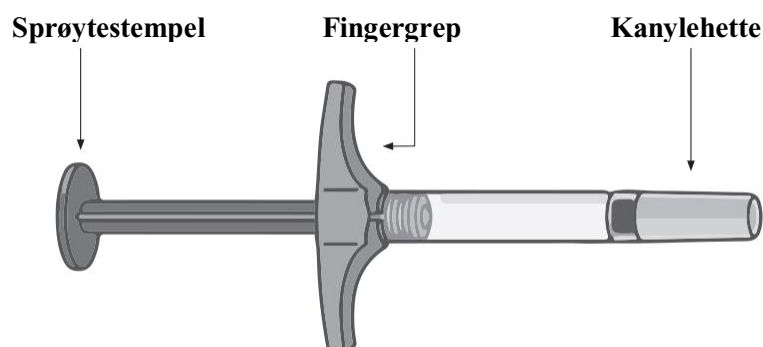
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

**For å lytte til eller be om en kopi av dette pakningsvedlegget i <blindeskrift>, <større skrift> eller <lydfil> kan du kontakte den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.**

## **7. Hvordan du injiserer Humira**

- Følgende instruksjoner forklarer hvordan du skal sette Humira subkutant på barnet ditt ved bruk av den ferdigfylte sprøyten. Les først instruksjonene nøye og følg dem deretter steg for steg.
- Legen din, sykepleier eller farmasøyt på apotek vil forklare deg hvordan du skal injisere.
- Ikke forsøk å injisere på barnet ditt før du er sikker på at du forstår hvordan du skal forberede og sette injeksjonen.
- Etter nødvendig opplæring kan barnet ditt sette injeksjonen selv, eller en annen person, f.eks. et familiemedlem eller en venn kan sette den.
- Bruk kun hver ferdigfylt sprøyte til én injeksjon.

### **Humira ferdigfylt sprøyte**



### **Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten og ring legen din eller apotek dersom**

- oppløsningen er uklar, misfarget eller har flak eller partikler i seg
- utløpsdato (EXP) har passert
- oppløsningen har vært frosset eller har vært oppbevart i direkte sollys
- den ferdigfylte sprøyten har falt på gulvet eller har knust

**Ikke fjern kanylehetten før rett før du skal sette en injeksjon. Oppbevares utilgjengelig for barn.**



## STEG 1

Ta Humira ut av kjøleskapet.

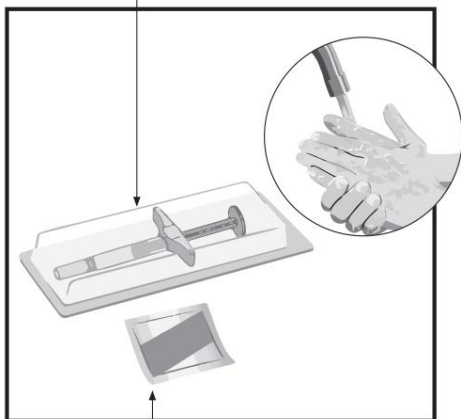
La Humira ligge ved romtemperatur i **15 til 30 minutter** før du setter injeksjonen.

- **Ikke** fjern kanylehetten mens du tillater Humira å oppnå romtemperatur
- **Ikke** varm opp Humira på noen annen måte. F.eks. **ikke** varm den opp i en mikrobølgeovn eller i varmt vann

## STEG 2

Sjekk utløpsdatoen (EXP). **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom utløpsdatoen (EXP) har passert.

Sprøyte



Legg følgende deler på en ren, flat overflate

- 1 ferdigfylt sprøyte for engangsbruk og
- 1 injeksjonstørk

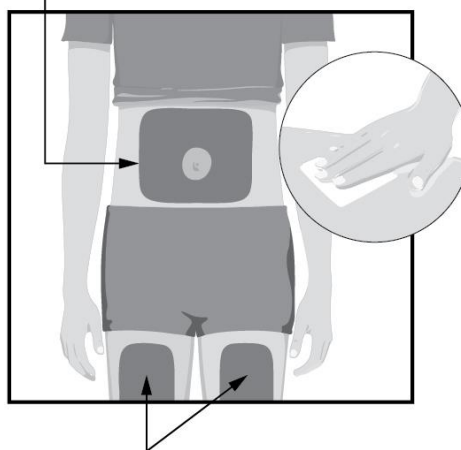
Vask og tørk hendene dine.

Injeksjonstørk

## STEG 3

Velg et injeksjonssted:

Injeksjonsområder



Injeksjonsområder

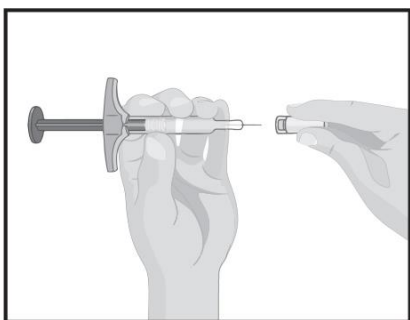
- På framsiden av lårene til barnet ditt eller
- Magen til barnet ditt, minst 5 cm fra navlen
- Minst 3 cm fra forrige injeksjonssted

Bruk det vedlagte injeksjonstørket og tørk injeksjonsstedet med ringbevegelser.

- **Ikke** sett en injeksjon gjennom klær
- **Ikke** sett en injeksjon i hud som er sår, rødlig, hard, har blåmerker, arr, strekkmerker eller områder med plakkpsoriasis

## STEG 4

Hold den ferdigfylte sprøyten i en hånd.



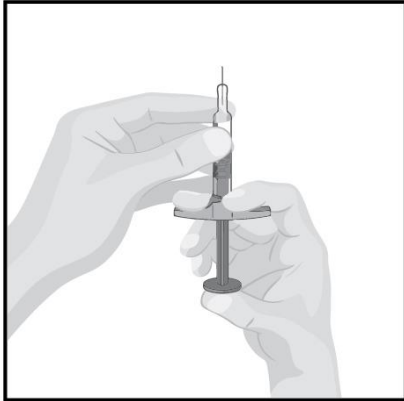
Sjekk oppløsningen i den ferdigfylte sprøyten.

- Pass på at oppløsningen er klar og fargeløs
- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom oppløsningen er uklar eller har partikler i seg
- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom den har falt i gulvet eller har knust

Dra forsiktig kanylehetten rett av med den andre hånden. Kast kanylehetten. Ikke sett kanylehetten tilbake på plass igjen.

- **Ikke** ta på kanylen med fingrene dine eller la kanylen komme borti noe

#### STEG 5



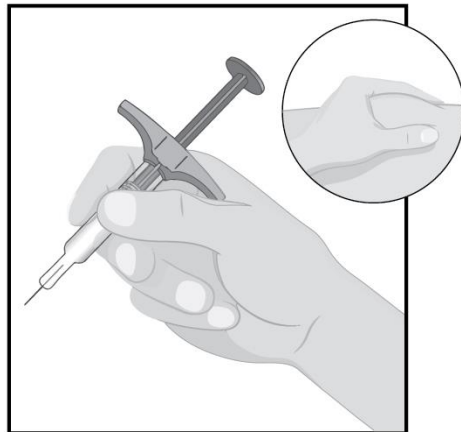
Hold den ferdigfylte sprøyten med kanylen pekende oppover.

- Hold den ferdigfylte sprøyten i øyehøyde med den ene hånden slik at du kan se luftrommet i den ferdigfylte sprøyten

Press sakte sprøytetemplet inn for å dytte luften ut gjennom kanylen.

- Det er normalt å se en dråpe av oppløsningen på enden av kanylen

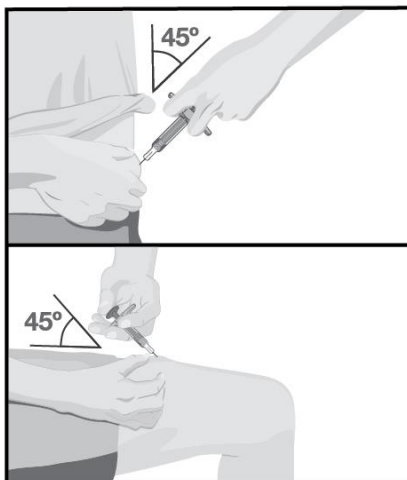
#### STEG 6



Hold den ferdigfylte sprøyten i den ene hånden mellom tommel og pekefinger, som du holder en blyant.

Klem huden på injeksjonsstedet til barnet ditt med den andre hånden for å fremheve området og hold godt fast i den.

#### STEG 7

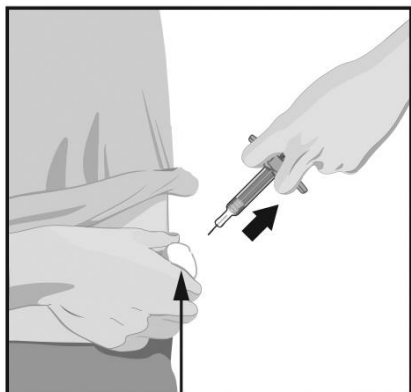


Sett kanylen helt inn i huden i en 45-graders vinkel med en rask, kortvarig bevegelse.

- Når kanylen er inne slipper du taket i huden som du holder

Press sakte sprøytetemplet helt inn til hele oppløsningen er injisert og den ferdigfylte sprøyten er tom.

### STEG 8



Bomullsdott

Når injeksjonen er ferdig drar du kanylen sakte ut av huden samtidig som du holder den ferdigfylte sprøyten i samme vinkel.

Etter endt injeksjon, plasser en bomullsdott eller gasbind på huden over injeksjonsstedet.

- **Ikke** gni
- Litt blødning ved injeksjonsstedet er normalt

### STEG 9

Kast den brukte ferdigfylte sprøyten i en spesiell avfallsbeholder slik du har fått beskjed om fra legen din, sykepleier eller apotek. Sett **aldri** kanylehetten tilbake på en kanyle.

- **Ikke** resirkuler eller kast den ferdigfylte sprøyten i vanlig husholdningsavfall
- Oppbevar **alltid** den ferdigfylte sprøyten og den spesielle avfallsbeholderen utilgjengelig for barn

Kanylehetten, injeksjonstørk, bomullsdott eller gasbind, blister og kartong kan kastes i husholdningsavfallet ditt.

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Humira 40 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning adalimumab

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før ditt barn begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for ditt barn.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen vil også gi deg et **pasientkort** som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før ditt barn får Humira og under behandling med Humira. Ha dette **pasientkortet** på deg eller ditt barn.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til ditt barn. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem selv om de har symptomer på sykdom som ligner ditt barns sine.
- Kontakt ditt barns lege eller apotek dersom ditt barn opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Humira er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før ditt barn bruker Humira
3. Hvordan du bruker Humira
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Humira
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Humira er og hva det brukes mot**

Humira inneholder virkestoffet adalimumab.

Humira brukes til å behandle betennelsessykdommene beskrevet under:

- Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt
- Entesittrelatert artritt
- Pediatrisk plakkpsoriasis
- Hidrosadenitt hos ungdom
- Pediatrisk Crohns sykdom
- Pediatrisk ulcerøs kolitt
- Pediatrisk uveitt

Virkestoffet i Humira, 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 $\alpha$ ), som er involvert i immunforsvaret. Ved betennelsessykdommene ovenfor foreligger det i økte nivåer. Ved å feste seg til TNF $\alpha$ , senker Humira betennelsesprosessen ved disse tilstandene.

#### Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt er betennelsessykdommer.

Humira brukes til å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt. Det kan hende barnet ditt først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil barnet ditt få Humira for å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt eller 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 være forårsaket av problemer med kroppens immunsystem, som fører til økt produksjon av hudceller.

Humira brukes til behandling av alvorlig 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.

### Hidrosadenitt hos ungdom

Hidrosadenitt (også kalt svettekjertelbetennelse) er en kronisk og ofte smertefull betennelsessykdom i huden. Symptomer kan være ømme knuter (klumper) og byller (abcesser) som kan lekke puss. Som oftest påvirkes spesifikke områder av huden, som f.eks. under brystene, i armhulene, innsiden av lårene, lysken og rumpe. Arrdannelse kan også forekomme i berørte områder.

Humira brukes til å behandle hidrosadenitt hos ungdom over 12 år. Humira kan redusere antall knuter og byller, og smerten som ofte er forbundet med sykdommen. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

### Pediatrisk Crohns sykdom

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i fordøyelseskanalen. Humira brukes til behandling av Crohns sykdom hos barn fra 6 til 17 år. Barnet ditt vil først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil barnet ditt få Humira for å redusere tegn og symptomer på sykdommen.

### Pediatrisk ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tykktarmen. Humira 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 Humira for å redusere tegn og symptomer på sykdommen.

### Pediatrisk uveitt

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet.

Humira 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). Humira virker ved å redusere denne betennelsen.

## **2. Hva du må vite før ditt barn bruker Humira**

### **Bruk ikke Humira**

- Dersom ditt barn er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom ditt barn har en alvorlig infeksjon, inkludert aktiv tuberkulose (se «Advarsler og forsiktighetsregler»). Det er viktig at du informerer legen om ditt barn har symptomer på infeksjon, som for eksempel 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

Snakk med ditt barns lege eller apotek før Humira brukes.

- Dersom ditt barn får allergiske reaksjoner med symptomer som tetthet eller piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å injisere Humira, men kontakte legen umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.
- Dersom ditt barn har en infeksjon, deriblant langtids- eller lokalisert infeksjon (for eksempel leggsår), må du snakke med legen før barnet ditt begynner å bruke Humira. Kontakt legen din hvis du er usikker.
- Ditt barn kan lettere få infeksjoner mens det behandles med Humira. Denne risikoen kan være større hvis hans/hennes lungefunksjon er nedsatt. Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterie, eller andre opportunistiske 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 Humira midlertidig.
- Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med Humira, kommer legen til å undersøke om ditt barn har tegn eller symptomer på tuberkulose før Humira-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk vurdering som vil inkludere ditt barns sykdomshistorie og passende screeningtester (f.eks. røntgenbilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene bør registreres i **pasientkortet** til 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 legen om det straks.
- Gi beskjed til legen om ditt barn bosetter seg eller reiser i områder hvor soppinfeksjoner som histoplasmosis, koksidioidomykose eller blastomykose er endemiske.
- Gi beskjed til legen om ditt barn tidligere har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.
- Gi beskjed til legen din 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 bør teste barnet ditt for HBV. Humira kan reaktivere HBV 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 være livstruende.
- Det er viktig at du forteller legen din dersom ditt barn får symptomer på infeksjoner, for eksempel feber, sår, tretthet eller tannproblemer.
- Hvis ditt barn skal opereres eller ha inngrep i tennene skal du si fra til legen at han/hun bruker Humira. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen midlertidig.
- Dersom ditt barn har eller utvikler en demyeliniserende sykdom som multipel sklerose, vil legen avgjøre om han/hun kan bruke eller fortsette å bruke Humira. 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.
- Enkelte vaksiner kan forårsake infeksjoner og bør ikke tas under behandling med Humira. Spør legen før ditt barn får vaksiner. Det anbefales at barn, hvis mulig, vaksineres fullstendig i tråd med gjeldende vaksinasjonsveiledninger før behandling med Humira startes. Hvis du ble behandlet med Humira under graviditet, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en slik infeksjon inntil omtrent fem måneder etter siste dose som du mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller ditt spedbarns leger og annet helsepersonell at du brukte Humira under graviditeten, slik at de kan vurdere når barnet ditt burde vaksineres.
- Dersom ditt barn har lett hjertesvikt og behandles med Humira skal hans/hennes hjertestatus overvåkes nøye av legen. Det er viktig at du orienterer legen om ditt barn har eller har hatt

alvorlige hjertelidelser. Hvis han/hun utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (for eksempel tungpustethet, hovne føtter) skal du kontakte legen umiddelbart. Legen vil avgjøre om ditt barn skal fortsette med Humira.

- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok av de blodlegemene som hjelper kroppen til å forhindre infeksjoner eller stoppe blødninger. Kontakt lege snarest hvis ditt barn får feber som ikke forsvinner, får blåmerker eller blør svært lett eller ser svært blek ut. Legen din kan bestemme at behandlingen må avbrytes.
- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og ungdom som får Humira eller andre TNF-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). Hvis ditt barn tar Humira, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man observert en spesiell og alvorlig type lymfom hos pasienter som bruker Humira. Noen av disse pasientene ble også behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin. Fortell legen din dersom barnet ditt tar azatioprin eller 6-merkaptopurin sammen med Humira. I tillegg har tilfeller av ikke-melanom hudkreft blitt sett hos pasienter som får Humira. Fortell legen din hvis nye hudlesjoner (unormale forandringer på huden) viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende hudlesjoner forandrer seg.
- Andre krefttyper enn lymfomer er sett hos pasienter som hadde en bestemt type lungesykdom kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og som fikk behandling med andre TNF-blokkere. Dersom ditt barn har KOLS, eller er storrrøyker, skal du snakke med legen om behandling med en TNF-blokker passer for ditt barn.
- I sjeldne tilfeller kan behandling med Humira føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

### **Andre legemidler og Humira**

Snakk med lege eller apotek dersom ditt barn bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Humira kan tas sammen med metotreksat eller visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske midler (sulfasalasin, hydroksyklorokin, leflunomid samt gullpreparater til injeksjon), steroider eller smertestillende midler, deriblant ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Ditt barn må ikke ta Humira sammen med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept på grunn av økt risiko for alvorlig infeksjon. Hvis du har spørsmål, kontakt legen din.

### **Graviditet og amming**

- Barnet ditt bør vurdere å bruke sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette bruken minst 5 måneder etter siste behandling med Humira
- 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.
- Humira 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 Humira under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått Humira.
- Humira kan brukes under amming.
- Dersom barnet ditt bruker Humira under graviditet, kan spedbarnet hennes ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet og annet helsepersonell om ditt barns bruk av Humira under graviditeten før spedbarnet vaksineres. For mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler».

## Kjøring og bruk av maskiner

Humira kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet og synsforstyrrelse kan oppstå etter injeksjon av Humira.

## Humira inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 0,8 ml dose, dvs. så godt som «natriumfritt».

## 3. Hvordan du bruker Humira

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. Legen din kan forskrive en annen styrke av Humira dersom barnet ditt trenger en annen dose.

### Barn og ungdom med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

*Barn og ungdom over 2 år som veier 10 kg til under 30 kg*

Anbefalt dose med Humira er 20 mg annenhver uke.

*Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer*

Anbefalt dose med Humira er 40 mg annenhver uke.

### Barn, ungdom og voksne med entesittrelatert artritt

*Barn og ungdom over 6 år som veier 15 kg til under 30 kg*

Anbefalt dose med Humira er 20 mg annenhver uke.

*Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 30 kg eller mer*

Anbefalt dose med Humira er 40 mg annenhver uke.

### Barn og ungdom med plakkpsoriasis

*Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg*

Den anbefalte dosen av Humira er en dose på 20 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.

*Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer*

Den anbefalte dosen av Humira er en dose på 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 40 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.

### Ungdom med hidrosadenitt fra 12 til 17 år, som veier 30 kg eller mer

Den anbefalte dosen av Humira er en dose på 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra en uke senere. Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom du har utilstrekkelig respons på Humira 40 mg annenhver uke.

Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.



### Barn og ungdom med Crohns sykdom

#### *Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg*

Den vanlige doseringen er 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan ditt barns lege forskrive en oppstartsdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.

Deretter er vanlig dosering 20 mg annenhver uke. Ditt barns lege kan øke doseringsfrekvensen til 20 mg hver uke avhengig av ditt barns respons.

#### *Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier 40 kg eller mer*

Den vanlige doseringen er 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan ditt barns lege forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i 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 avhengig av ditt barns respons.

### Barn og ungdom med ulcerøs kolitt

#### *Barn og ungdom fra 6 år som veier under 40 kg*

Den vanlige dosen av Humira 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 Humira er 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er den vanlige dosen 80 mg annenhver uke.

Pasienter som fyller 18 år mens de får 80 mg annenhver uke, bør fortsette med den foreskrevne dosen.

### Barn og ungdom med kronisk ikke-infeksiøs uveitt over 2 år

#### *Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg*

Den vanlige dosen av Humira er 20 mg annenhver uke sammen med metotreksat.

Legen til barnet ditt kan også forskrive en startdose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.

#### *Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer*

Den vanlige dosen av Humira er 40 mg annenhver uke sammen med metotreksat.

Legen til barnet ditt kan også forskrive en startdose på 80 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.

## Metode og administrasjonsmåte

Humira administreres (gis) ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

### Instruksjoner om hvordan en injeksjon Humira forberedes og settes

Følgende instruksjoner forklarer hvordan Humira skal injiseres. Les instruksjonene nøye og følg dem steg for steg. Legen eller legens assistent vil forklare deg hvordan du skal sette sprøyten og mengden du skal gi ditt barn. Ikke forsøk å sette sprøyten på ditt barn før du er sikker på at du forstår hvordan sprøyten skal gjøres i stand og settes. Etter nødvendig opplæring kan du sette injeksjonen selv, eller en annen person, for eksempel et familiemedlem eller en venn, kan sette den.

Feil i utførelse av følgende trinn kan forårsake forurensning som videre kan føre til infeksjon hos ditt barn.

Injeksjonen skal ikke blandes ut i samme sprøyte eller hetteglass sammen med noe annet legemiddel.

#### 1) Klargjøring

- Vær sikker på at du vet den riktige mengden (volum) som skal doseres. Hvis du ikke vet mengden **STOPP HER** og kontakt legen for ytterligere instruksjon.
- Du trenger en spesiell beholder for avfall, for eksempel en boks for risikoavfall (skjærende/stikkende avfall) eller som instruert av sykepleier, lege eller apotek. Sett beholderen på din arbeidsbenk.
- Vask hendene dine grundig.
- Ta ut en eske fra pakken. Esken inneholder en sprøyte, en hetteglassadapter, et hetteglass, to injeksjonstørk og en kanyle. Hvis det er en eske til i pakken til en annen injeksjon sett den tilbake i kjøleskapet umiddelbart.
- Se på holdbarhetsdatoen som står på esken. **IKKE** bruk noen av delene etter den datoen som står på esken.
- Legg følgende deler klar på et rent bord. **IKKE** ta dem ut av deres individuelle pakker ennå.
  - o En 1 ml sprøyte (1)
  - o En hetteglassadapter (2)
  - o Et hetteglass til bruk av Humira injeksjon hos barn (3)
  - o To injeksjonstørk (4)
  - o En kanyle (5)

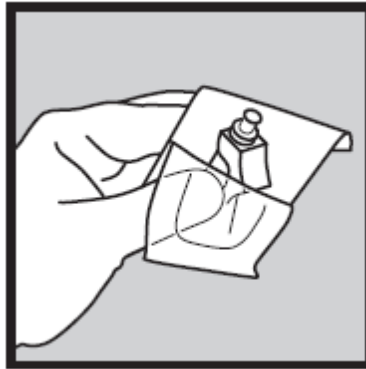


- Humira er en oppløsning som er klar og fargeløs. **IKKE** bruk oppløsningen dersom den er uklar, misfarget eller har flak eller partikler i seg.

#### 2) Forberedelse av injeksjonen med en dose av Humira

Generell handling: **IKKE** kast noe av avfallet inntil injeksjonen er ferdig.

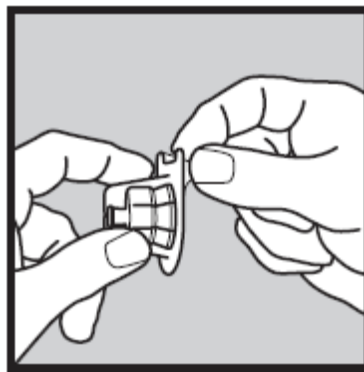
- Gjør kanylen klar ved å åpne pakken delvis fra den enden nærmest til den gule skjøtemunnstykket til sprøyten. Riv pakken bare inntil den gule skjøtemunnstykket til sprøyten kommer ut. Legg pakken ned med den klare siden av pakken vendt opp.



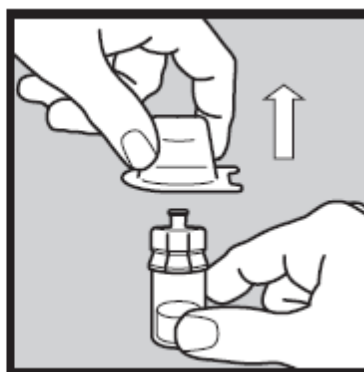
- Press opp det hvite plastlokket av hetteglasset til du ser toppen av proppen på hetteglasset.



- Bruk ett av injeksjonstørkene til å tørke proppen. **IKKE** rør proppen etter tørk med injeksjonstørket.
- Riv av lokket til hetteglassadapteren men ikke ta den ut.



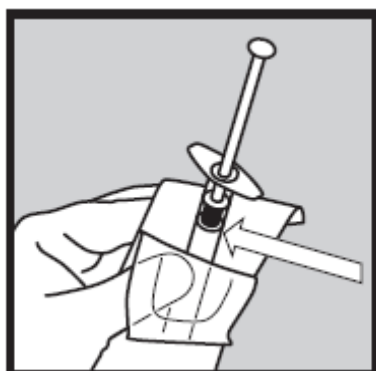
- Hold hetteglasset med hetteglassets propp vendt oppover.
- Med adapteren fortsatt i den klare pakken, kobl den til hetteglassets propp ved å trykke adapteren ned til den faller på plass.
- Når du er sikker på at adapteren er festet til hetteglasset fjernes pakningen fra adapteren.
- Sett hetteglasset med adapteren forsiktig ned på din rene arbeidsbenk. Vær forsiktig så det ikke velter. **IKKE** rør adapteren.



- Gjør sprøyten klar ved å åpne pakken delvis fra den enden nærmest til den hvite stempelstangen.
- Riv den klare pakken bare inntil den hvite stempelstangen har kommet ut, men ikke ta sprøyten ut av pakken.
- Hold pakken med sprøyten og trekk **LANGSOMT** ut den hvite stempelstangen til 0,1 ml over den dose som er foreskrevet (for eksempel hvis den foreskrevne dosen er 0,5 ml trekk ut den hvite stempelstangen til 0,6 ml).  
Trekk **ALDRI** over 0,9 ml uansett hva foreskrevet dose er.
- Du skal sette volumet til foreskrevet dose senere.
- **IKKE** trekk den hvite stempelstangen helt ut av sprøyten.

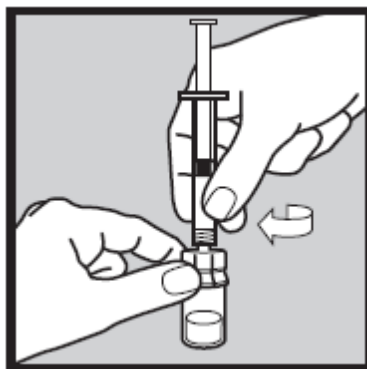
#### LEGG MERKE TIL:

Hvis den hvite stempelstangen er trukket helt ut av sprøyten, kast sprøyten og kontakt legen din eller apotek for en ny. **IKKE** prøv å sette den hvite stempelstangen tilbake.

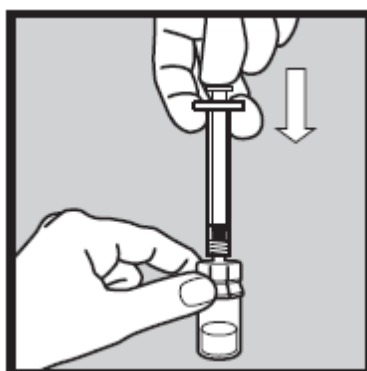


Dose + 0,1 ml

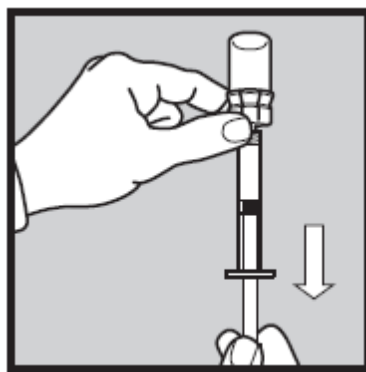
- **IKKE** bruk den hvite stempelstangen til å ta ut sprøyten fra pakken. Hold sprøyten på den graderte delen og trekk sprøyten ut av pakken. **IKKE** legg sprøyten ned på noe tidspunkt.
- Mens du holder hetteglassadapteren fast, sett sprøyetuppen i adapteren og vri sprøyten i klokken retning med en hånd inntil den sitter fast. **IKKE** stram for hardt.



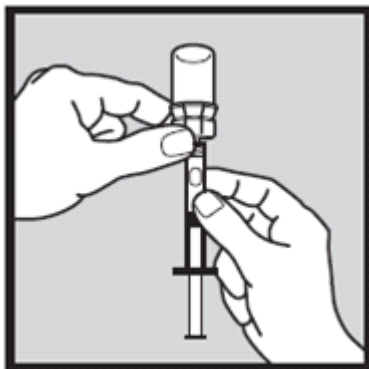
- Mens du holder hetteglasset, trykk den hvite stempelstangen helt ned. Dette trinnet er viktig for å få riktig dose. Hold den hvite stempelstangen inn og snu hetteglasset og sprøyten opp ned.



- Trekk den hvite stempelstangen **SAKTE** ut til 0,1 ml over foreskrevet dose. Dette er viktig for å få riktig dose. Du vil sette volumet til den foreskrevne dosen i trinn 4, Forberedelse av dosen. Dersom den foreskrevne dosen er 0,5 ml, trekk den hvite stempelstangen ut til 0,6 ml. Du vil se oppløsningen gå fra hetteglasset inn i sprøyten.



- Skyv den hvite stempelstangen helt inn igjen for å presse oppløsningen tilbake i hetteglasset. Igjen drar du **SAKTE** den hvite stempelstangen ut til 0,1 ml utover den foreskrevne dosen. Dette er viktig for å få riktig dose og viktig for å unngå luftbobler eller luft hull i oppløsningen. Du vil sette volumet til den foreskrevne dose i trinn 4, Forberedelse av dosen.

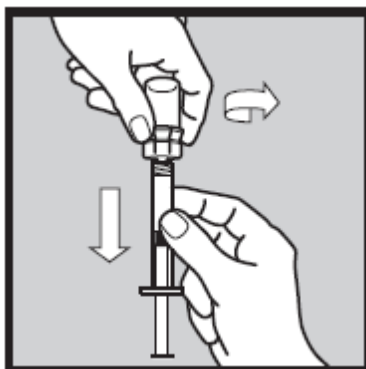


- Hvis du ser gjenværende luftbobler eller lufthull i oppløsningen i sprøyten, kan du gjenta denne prosessen opptil 3 ganger. **IKKE** rist sprøyten.

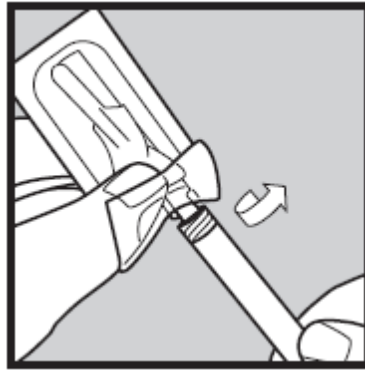
#### LEGG MERKE TIL:

Hvis den hvite stempelstangen er trukket helt ut av sprøyten, kast sprøyten og kontakt legen din eller apotek for en ny. **IKKE** prøv å sette den hvite stempelstangen tilbake.

- Mens du fortsatt holder sprøyten oppreist på det graderte området, fjern adapteren med hetteglasset ved å vri adapteren av med den andre hånden. Pass på å fjerne adapteren og hetteglasset fra sprøyten. **IKKE** ta på tuppen av sprøyten.



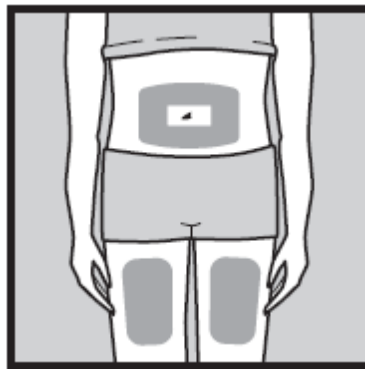
- Hvis en stor luftboble eller lufthull sees i nærheten av sprøytetuppen, press den hvite stempelstangen **SAKTE** inn i sprøyten til væsken begynner å komme inn i sprøytetuppen. **IKKE** skyv den hvite stempelstangen forbi dosens plassering.
- For eksempel, hvis den foreskrevne dosen er 0,5 ml, **IKKE** skyv den hvite stempelstangen forbi 0,5 ml.
- Kontroller at væsken som er igjen i sprøyten er minst den foreskrevne dosen. Hvis det gjenværende volumet er mindre enn den foreskrevne dosen, **IKKE** bruk sprøyten og kontakt ansvarlig helsepersonell.
- Med den ledige hånden, plukk opp pakken med kanylen, med det gule skjøtemunnstykket pekende nedover.
- Hold sprøyten opp, sett sprøytetuppen inn i den gule skjøtemunnstykket og vri sprøyten som angitt med pil på bildet, inntil den sitter fast. Kanylen er nå festet til sprøyten.



- Fjern pakken til kanylen, men **IKKE** fjern kanylens klare kanylehet.
- Legg sprøyten på den rene arbeidsbenken. Fortsett med injeksjonsstedet og forberedelse av dosen umiddelbart.

### 3) Velg ut og gjør klar stedet injeksjonen skal settes

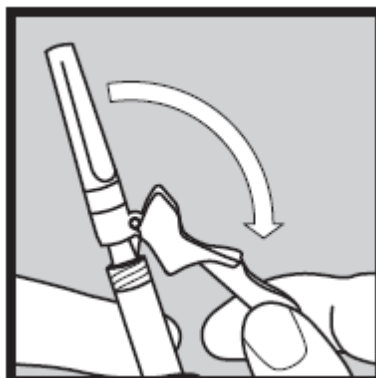
- Velg et sted på låret eller magen. **IKKE** bruk samme område som ble brukt ved den forrige injeksjonen.
- Det nye injeksjonsstedet bør være minst 3 cm fra det forrige injeksjonsstedet.



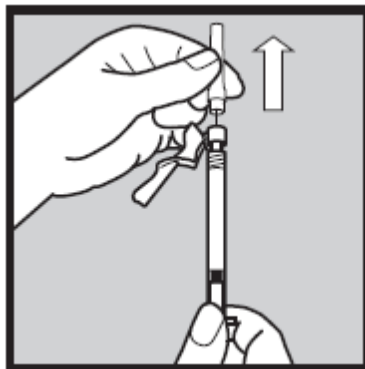
- **IKKE** injiser på et sted hvor huden er rødlig, har blåmerker eller er hard. Dette kan være tegn på en infeksjon og derfor bør du kontakte legen.
- For å redusere faren for infeksjon bruk det vedlagte injeksjonstørket og tørk av injeksjonsstedet. **IKKE** berør området igjen før injeksjonen settes.

### 4) Forberedelse av dosen

- Ta opp sprøyten med kanylen pekende opp.
- Bruk den andre hånden til å trekke den rosa kanylebeskytteren ned mot sprøyten.



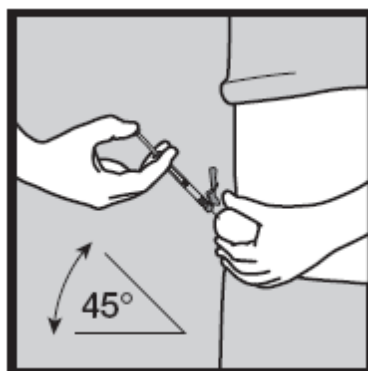
- Fjern kanylens klare kanylehette ved å trekke den rett opp med den andre hånden.



- Kanylen er ren.
- **IKKE** rør kanylen.
- **IKKE** legg sprøyten ned på noe tidspunkt etter at den klare kanylehetten er av.
- **IKKE** prøv å sette den klare kanylehetten tilbake på kanylen.
- Hold sprøyten i øyehøyde med kanylen pekende opp for å se mengden klart. Vær forsiktig med å ikke sprute det flytende legemidlet i øyet.
- Kontroller den forskrevne mengden legemiddel igjen.
- Skyv den hvite stempelstangen forsiktig inn i sprøyten inntil sprøyten inneholder den foreskrevne mengde med væske. Overflødig væske kan komme ut av kanylen mens den hvite stempelstangen presses. **IKKE** tørk av kanylen eller sprøyten.

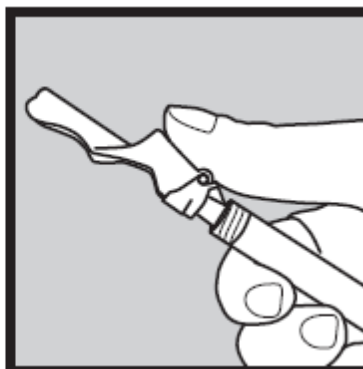
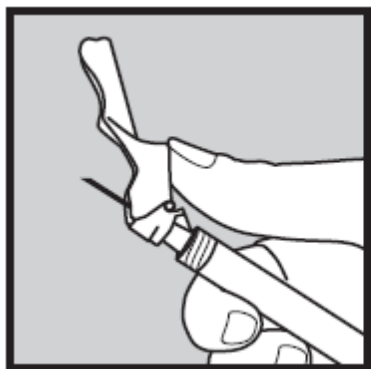
## 5) Injeksjon av Humira

- Ta forsiktig tak i den rengjorte huden med den frie hånden og hold fast.
- Hold sprøyten med den andre hånden i 45-graders vinkel til huden.
- Trykk kanylen helt gjennom huden med en rask, kortvarig bevegelse.
- Slipp taket i huden som du holder i hånden.
- Trykk inn den hvite stempelstangen for å injisere oppløsningen inntil sprøyten er tom.
- Når sprøyten er tom, trekkes kanylen ut av huden, pass på å trekke den ut i samme vinkel som den ble stukket inn.



- Forsiktig trekk opp den rosa kanylebeskytteren over kanylen til den er på plass, og legg sprøyten med kanylen på arbeidsbenken. **IKKE** plasser den klare kanylehetten tilbake på kanylen.





- Trykk mot injeksjonsstedet i 10 sekunder med et stykke gasbind. Det kan hende det vil blø litt. **IKKE** gni injeksjonsstedet. Bruk plaster dersom nødvendig.

#### 6) Kast utstyr som blir til overs

- Du trenger en spesiell beholder for avfall, for eksempel en beholder for risikoavfall (skjærende/stikkende avfall) eller som instruert av sykepleier, lege eller apotek.
- Legg sprøyten med kanylen, hetteglasset og adapteren i en beholder for risikoavfall. **IKKE** kast disse tingene i vanlig husholdningsavfall.
- Sprøyten, kanylen, hetteglasset og adapteren **MÅ ALDRI** brukes om igjen.
- Den spesielle avfallsbeholderen må oppbevares utilgjengelig for barn.
- Kast alle de andre brukte gjenstander i ditt vanlige husholdningsavfall.

#### Dersom du tar for mye av Humira

Dersom du ved et uhell injiserer en større mengde Humira oppløsning, eller hvis du injiserer Humira oftere enn legen har forskrevet, oppsøk legen din og fortell ham/henne at barnet ditt har tatt mer. Ta alltid ytterpakningen eller hetteglasset til legemidlet med deg, selv om det er tomt.

#### Dersom du tar for lite av Humira

Dersom du ved et uhell injiserer en mindre mengde Humira oppløsning, eller hvis du injiserer Humira sjeldnere enn fortalt av ditt barns lege eller apotek, bør du kontakte ditt barns lege eller apotek og fortelle ham/henne at barnet ditt har tatt mindre. Ta alltid ytterpakningen eller hetteglasset til legemidlet med deg, selv om det er tomt.

#### Dersom du har glemt å ta Humira

Dersom du har glemt å gi barnet ditt en injeksjon med Humira, 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 ditt barn avbryter behandling med Humira

Beslutningen om å avbryte behandling med Humira bør diskuteres med ditt barns lege. Barnets symptomer kan komme tilbake etter seponering.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er milde til moderate. Noen kan imidlertid være alvorlige og kreve behandling. Bivirkninger kan oppstå i minst 4 måneder etter siste injeksjon med Humira.

Dersom du merker noe av det følgende, skal du umiddelbart gi beskjed til legen

- alvorlig utslett, elveblest eller andre tegn på allergisk reaksjon,
- hovent ansikt, hender, føtter,
- puste-, svelgebesvær,
- kortpustethet i forbindelse med anstrengelse eller når man ligger ned, eller hevelse i føttene.

Gi beskjed til legen så raskt som mulig dersom du merker noe av dette

- tegn på infeksjoner, som feber, uvelhet, sår, tannproblemer, svie ved vannlating,
- følelse av svakhet eller tretthet,
- hoste,
- prikking,
- nummenhet,
- dobbeltsyn,
- svakhet i armer eller bein,
- en kul eller åpent sår som ikke gror,
- tegn og symptomer på blodsykdommer som for eksempel vedvarende feber, blåmerker, blødninger, blekhet.

Symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkningene nedenfor, som er sett med Humira.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødme eller kløe),
- luftveisinfeksjon (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, lungebetennelse),
- hodepine,
- smerter i buken,
- kvalme og oppkast,
- utslett,
- smerter i muskler og skjelett.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa),
- mageinfeksjon (inkludert gastroenteritt),
- hudinfeksjon (inkludert cellulitt (betennelse med hevelse og ømhet i bindevev) og helvetesild),
- øreinfeksjon,
- munninfeksjon (inkludert tanninfeksjoner og forkjølelsessår),
- infeksjoner i forplantningskanal,
- urinveisinfeksjon,
- soppinfeksjon,
- leddinfeksjoner,
- godartede tumorer,
- hudkreft,
- allergiske reaksjoner (inkludert sesongallergi),
- dehydrering,
- humørsvingninger (inkludert depresjon),
- angst,

- søvnvansker,
- sanseforstyrrelser som kribling, prikking eller nummenhet,
- migrene,
- kompresjon av nerverot (inkludert smerter i korsryggen og i beina),
- synsforstyrrelser,
- øyeinfeksjon,
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye,
- svimmelhet,
- følelse av at hjertet slår raskt,
- høyt blodtrykk,
- rødme,
- blodansamling (hematom),
- hoste,
- astma,
- kortpusthet,
- mageblødning,
- dyspepsi (forstyrrelser i øvre mage-tarm-kanal, dårlig fordøyelse, oppblåsthet, halsbrann),
- sure oppstøt,
- Sjøgrens syndrom (inkludert tørre øyne og munn),
- kløe,
- kløende utslett,
- blåmerke,
- hudbetennelse (som eksem),
- brekking av fingernegl og tånegl,
- økt svette,
- hårtap,
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis,
- muskelkramper,
- blod i urin,
- nyreproblemer,
- brystsmerter,
- ødem,
- feber,
- reduksjon i blodplater som øker risiko 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 sykdommer (inkludert hjernehinnebetennelse),
- øyebetennelser,
- bakterieinfeksjoner,
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen),
- kreft,
- kreft som påvirker lymfesystemet,
- melanom,
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som sarkoidose),
- vaskulitt (betennelse i blodårene),
- skjelving,
- slag,
- nevropati,
- hørseltap, øresus,

- følelse av at hjertet slår uregelmessig,
- hjerteproblemer som forårsaker andpustenhet eller hevelse i ankler,
- hjerteinfarkt,
- en utposning på veggen av en stor pulsåre, betennelse og blodpropp i en blodåre, blokade av et blodkar,
- lungesykdom som forårsaker andpustenhet (inkludert betennelse),
- lungeemboli (blodpropp i en blodåre i lungene),
- pleuravæske (unormal samling av væske i lungesekken),
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg,
- svelgeproblemer,
- opphovnet ansikt,
- betennelse i galleblæren, gallestein,
- fettlever,
- 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 benmarg),
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk,
- multipel sklerose,
- nerveforstyrrelser (som betennelse på øyenervene og Guillain-Barré syndrom som kan forårsake muskelsvakhet, unormale sanseinntrykk, prikking i armene og overkroppen),
- hjertet slutter å pumpe,
- lungefibrose (arrdannelse i lungene),
- hull på tarmen (perforasjon),
- hepatitt,
- reaktivering av hepatitt B,
- autoimmun hepatitt (leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunforsvar),
- betennelse i blodkarene i huden,
- Stevens-Johnson syndrom (tidlige symptomer inkludert diffus følelse av ubehag og tretthet, feber, hodepine og utslett),
- ansiktsødem i forbindelse med allergiske reaksjoner,
- erythema multiforme (hudutslett med inflammasjon),
- lupuslignende syndrom,
- angioødem (lokalisert opphovning av huden),
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett).

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig),
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft),
- Kaposi sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 8. Kaposi sarkom opptre som oftest som lilla lesjoner i huden,
- leversvikt,
- forverring av en tilstand kalt dermatomyositt (forekommer som hudutslett ledsaget med muskelsvakhet),
- vektøkning (for de fleste pasientene var vektøkningen liten).

Noen bivirkninger som er observert med Humira har ikke symptomer og kan bare vises gjennom blodprøver.

Disse er:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer,
- lave blodverdier for røde blodlegemer,
- forhøyede lipider i blod,
- forhøyede leverenzymer.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- høye blodverdier for hvite blodlegemer,
- lave blodverdier for blodplater,
- forhøyet urinsyre i blod,
- unormale blodverdier for natrium,
- lave blodverdier for kalsium,
- lave blodverdier for fosfat,
- høyt blodsukker,
- høye blodverdier for laktatdehydrogenase,
- tilstedeværelse av autoantistoffer i blod,
- lavt kaliumnivå i blodet.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve).

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og antall plater.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt ditt barns lege eller apotek dersom ditt barn opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Humira**

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten/blisteret/esken etter EXP.

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 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 Humira**

Virkestoffet er adalimumab.

Hjelpestoffer er mannitol, sitronsyremonohydrat, natriumsitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

### **Hvordan Humira ser ut og innholdet i pakningen**

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass er tilgjengelig som steril oppløsning av 40 mg adalimumab oppløst i 0,8 ml oppløsning.

Humira hetteglasset er laget av glass og inneholder en oppløsning av adalimumab. Hver pakke inneholder to esker som hver inneholder et hetteglass, en tom steril sprøyte, en kanyle, en hetteglassadapter og to injeksjonstørk.

Humira kan være tilgjengelig som hetteglass, ferdigfylt sprøyte og/eller ferdigfylt penn.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

### **Tilvirker**

AbbVie Biotechnology GmbH  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

#### **България**

АбВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

#### **Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Česká republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +420 233 098 111

#### **Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

#### **Danmark**

AbbVie A/S  
Tlf: +45 72 30-20-28

#### **Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
Tel: +356 21220174

#### **Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

#### **Nederland**

AbbVie B.V.  
Tel: +31 (0)88 322 2843

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 214 4165 555

**España**

AbbVie Spain, S.L.U.  
Tel: +34 91 384 09 10

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.  
Tel + 385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.  
Tel: +39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ.: +357 22 34 74 40

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

AbbVie Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 372 78 00

**Portugal**

AbbVie, Lda.  
Tel: +351 (0)21 1908400

**România**

AbbVie S.R.L.  
Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

**Sverige**

AbbVie AB  
Tel: +46 (0)8 684 44 600

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

**For å lytte til eller be om en kopi av dette pakningsvedlegget i <blindeskrift>, <større skrift> eller <lydfil> kan du kontakte den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte adalimumab

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen vil også gi deg et **pasientkort** som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før du får Humira og under behandling med Humira. Ha dette **pasientkortet** på deg.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Humira er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Humira
3. Hvordan du bruker Humira
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Humira
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Humira er og hva det brukes mot**

Humira inneholder virkestoffet adalimumab.

Humira brukes til å behandle betennelsessykdommene beskrevet under:

- Revmatoid artritt
- Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt
- Entesittrelatert artritt
- Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)
- Aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt
- Psoriasisartritt
- Psoriasis
- Hidrosadenitt
- Crohns sykdom
- Ulcerøs kolitt
- Ikke-infeksiøs uveitt

Virkestoffet i Humira, 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 $\alpha$ ), som er involvert i immunforsvaret. Ved betennelsessykdommene ovenfor foreligger det i økte nivåer. Ved å feste seg til TNF $\alpha$ , senker Humira betennelsesprosessen ved disse tilstandene.

#### Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Humira brukes til å behandle revmatoid artritt hos voksne. Hvis du har moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt, kan det hende du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat.



Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira for å behandle din revmatoid artritt.

Humira kan også brukes til å behandle alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt uten tidligere behandling med metotreksat.

Humira har vist seg å kunne bremse skadevirkninger av sykdommen på bindevev og ben i leddene og kan hjelpe til å forbedre din fysiske funksjon.

Vanligvis brukes Humira sammen med metotreksat. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet kan Humira gis alene.

#### Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt er betennelsessykdommer.

Humira 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 du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira 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.

Humira 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 du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira for å redusere sykdomstegn og symptomer på sykdommen din.

#### Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene assosiert med psoriasis.

Humira brukes til å behandle psoriasisartritt hos voksne. Humira har vist seg å 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 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 være forårsaket av problemer med kroppens immunsystem, som fører til økt produksjon av hudceller.

Humira brukes til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne. Humira brukes til behandling av alvorlig 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.

#### Hidrosadenitt hos voksne og ungdom

Hidrosadenitt (også kalt svettekjertelbetennelse) er en kronisk og ofte smertefull betennelsessykdom i huden. Symptomer kan være ømme knuter (klumper) og byller (abcesser) som kan lekke puss. Som

oftest påvirkes spesifikke områder av huden, som f.eks. under brystene, i armhulene, innsiden av lårene, lysken og rumpe. Arrdannelse kan også forekomme i berørte områder.

Humira brukes til å behandle hidrosadenitt hos voksne og ungdom over 12 år. Humira kan redusere antall knuter og byller, og smerten som ofte er forbundet med sykdommen. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

#### Crohns sykdom hos voksne og barn

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i fordøyelseskanalen.

Humira 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 Humira for å redusere sykdomstegn og symptomer på din Crohns sykdom.

#### Ulcerøs kolitt hos voksne og barn

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tykktarmen.

Humira brukes til å behandle moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos voksne og barn fra 6 til 17 år. Hvis du har ulcerøs kolitt kan det hende du først får andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira 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.

Humira brukes til å behandle

- Voksne med ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker bakre del av øyet
- Barn over 2 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker fremre del av øyet (regnbuehinnebetennelse)

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). Humira virker ved å redusere denne betennelsen.

## **2. Hva du må vite før du bruker Humira**

### **Bruk ikke Humira**

- Dersom du er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du har en alvorlig infeksjon, inkludert aktiv tuberkulose (se «Advarsler og forsiktighetsregler»). Det er viktig at du informerer legen om du har symptomer på infeksjon, som for eksempel feber, sår, tretthet, problemer med tennene.
- Dersom du har moderat til alvorlig hjertesvikt. Det er viktig at du forteller legen hvis du har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med legen din eller apotek før Humira brukes.

- Dersom du får allergiske reaksjoner med symptomer som tetthet eller piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å injisere Humira, men kontakte legen umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.
- Dersom du har en infeksjon, deriblant langtids- eller lokalisert infeksjon (for eksempel leggsår) må du snakke med legen før du begynner å bruke Humira. Kontakt legen hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Humira. 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 opportunistiske 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 Humira midlertidig.
- Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med Humira, kommer legen til å undersøke om du har tegn eller symptomer på tuberkulose før Humira-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk vurdering som vil inkludere din sykdomshistorie og passende screeningtester (f.eks. røntgenbilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene bør registreres i **pasientkortet** ditt. Det er svært viktig at du forteller legen om du noensinne har hatt tuberkulose, eller om du har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om du har mottatt forebyggende behandling mot tuberkulose. Dersom symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, sløvhets, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen må du fortelle legen om det straks.
- Gi beskjed til legen om du bosetter deg eller reiser i områder hvor soppinfeksjoner som histoplasmosis, koksidioidomykose eller blastomykose er endemiske.
- Gi beskjed til legen om du tidligere har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.
- Gi beskjed til legen din dersom du er bærer av hepatitt B-virus (HBV), dersom du har aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror du kan være utsatt for å få HBV. Legen din burde teste deg for HBV. Humira kan reaktivere HBV hos personer som er bærere av dette viruset. I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis du tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV være livstruende.
- Hvis du er over 65 år kan du være mer mottagelig for infeksjoner mens du blir behandlet med Humira. Du og legen din bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens du blir behandlet med Humira. Det er viktig at du forteller legen din dersom du får symptomer på infeksjoner, for eksempel feber, sår, tretthet eller tannproblemer.
- Hvis du skal opereres eller ha inngrep i tennene skal du si fra til legen din at du bruker Humira. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen midlertidig.
- Dersom du har eller utvikler en demyeliniserende sykdom som multipel sklerose, vil legen avgjøre om du kan bruke Humira. Gi beskjed til legen umiddelbart dersom du opplever symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller ben eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.
- Enkelte vaksiner kan forårsake infeksjoner og bør ikke tas under behandling med Humira. Spør legen din før du får vaksiner. Det anbefales at barn, hvis mulig, vaksineres fullstendig i tråd med gjeldende vaksinasjonsveiledninger før behandling med Humira startes. Hvis du ble behandlet med Humira under graviditet, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en slik infeksjon inntil omtrent fem måneder etter siste dose som du mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller ditt spedbarns leger og annet helsepersonell at du brukte Humira under graviditeten, slik at de kan vurdere når barnet ditt burde vaksineres.
- Dersom du har lett hjertesvikt og du behandles med Humira skal din hertestatus overvåkes nøye av legen. Det er viktig at du orienterer legen om du har eller har hatt alvorlige hjertelidelser. Hvis du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (for eksempel tungpustethet, hovne føtter) skal du kontakte legen umiddelbart. Legen vil avgjøre om du skal fortsette med Humira.
- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok av de blodlegemene som hjelper kroppen til å forhindre infeksjoner eller stoppe blødninger. Kontakt lege snarest hvis du får feber som ikke forsvinner, får blåmerker eller blør svært lett eller ser svært blek ut. Legen din kan bestemme at behandlingen må avbrytes.

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og ungdom som får Humira eller andre TNF-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). Hvis du tar Humira, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man observert en spesiell og alvorlig type lymfom hos pasienter som bruker Humira. Noen av disse pasientene ble også behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin. Fortell legen din dersom du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin sammen med Humira. I tillegg har tilfeller av ikke-melanom hudkreft blitt sett hos pasienter som får Humira. Fortell legen din hvis nye hudlesjoner (unormale forandringer på huden) viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende hudlesjoner forandrer seg.
- Andre krefttyper enn lymfomer er sett hos pasienter som hadde en bestemt type lungesykdom kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og som fikk behandling med andre TNF-blokkere. Dersom du har KOLS, eller er storøyker, skal du snakke med legen din om behandling med en TNF-blokker passer for deg.
- I sjeldne tilfeller kan behandling med Humira føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

### **Barn og ungdom**

- Vaksinasjoner: hvis mulig, bør barnet ditt være oppdatert i henhold til alle vaksinasjoner før Humira brukes.
- Ikke gi Humira til barn med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt under alderen 2 år.

### **Andre legemidler og Humira**

Snakk med legen din eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Humira kan tas sammen med metotreksat eller visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske midler (sulfasalasin, hydroksyklorokin, leflunomid samt gullpreparater til injeksjon), steroider eller smertestillende midler, deriblant ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Du må ikke ta Humira sammen med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept på grunn av økt risiko for alvorlig infeksjon. Hvis du har spørsmål, kontakt legen din.

### **Graviditet og amming**

- Du bør vurdere å bruke sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette bruken i minst 5 måneder etter siste behandling med Humira.
- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Humira 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 Humira under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått Humira.
- Humira kan brukes under amming.
- Dersom du bruker Humira under graviditet, kan spedbarnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet ditt og annet helsepersonell om din bruk av Humira under graviditeten før spedbarnet vaksineres (for mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler»).

## Kjøring og bruk av maskiner

Humira kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet og synsforstyrrelse kan oppstå etter injeksjon av Humira.

## Humira inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 0,8 ml dose, dvs. så godt som «natriumfritt».

## 3. Hvordan du bruker Humira

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apotek har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Legen din kan forskrive en annen styrke av Humira dersom du trenger en annen dose.

### Voksne med revmatoid artritt, psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom eller aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Humira injiseres under huden (subkutan bruk). Den vanlige dosen for voksne med revmatoid artritt, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt og psoriasisartritt er 40 mg adalimumab annenhver uke som en enkeltdose.

Ved revmatoid artritt fortsetter behandlingen med metotreksat mens du bruker Humira. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet, kan Humira gis alene.

Hvis du har revmatoid artritt og ikke får behandling med metotreksat mens du behandles med Humira, kan legen din bestemme å gi deg 40 mg adalimumab hver uke eller 80 mg annenhver uke.

### Barn, ungdom og voksne med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

*Barn og ungdom over 2 år som veier 10 kg til under 30 kg*

Anbefalt dose med Humira er 20 mg annenhver uke.

*Barn, ungdom og voksne over 2 år som veier 30 kg eller mer*

Anbefalt dose med Humira er 40 mg annenhver uke.

### Barn, ungdom og voksne med entesittrelatert artritt

*Barn og ungdom over 6 år som veier 15 kg til under 30 kg*

Anbefalt dose med Humira er 20 mg annenhver uke.

*Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 30 kg eller mer*

Anbefalt dose med Humira 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 Humira så lenge som legen har gitt beskjed om. Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke avhengig av din respons.

### Barn og ungdom med plakkpsoriasis

*Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg*

Den anbefalte dosen av Humira er en dose på 20 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.

*Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer*

Den anbefalte dosen av Humira er en dose på 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 40 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.

### Voksne med hidrosadenitt

Den vanlige doseringen for hidrosadenitt er en dose på 160 mg ved oppstart (som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av en dose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag) to uker senere. Etter ytterligere to uker, fortsettes det med en dosering på 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke, som forskrevet av legen din. Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.

### Ungdom med hidrosadenitt fra 12 til 17 år, som veier 30 kg eller mer

Den anbefalte dosen av Humira er en dose på 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra en uke senere. Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom du har utilstrekkelig respons på Humira 40 mg annenhver uke.

Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.

### Voksne med Crohns sykdom

Den vanlige doseringen for Crohns sykdom er 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag) to uker senere, og deretter 40 mg annenhver uke. Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke avhengig av din respons.

### Barn og ungdom med Crohns sykdom

*Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg*

Den vanlige doseringen er 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en oppstartsdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.

Deretter er vanlig dosering 20 mg annenhver uke. Legen din kan øke doseringsfrekvensen til 20 mg hver uke avhengig av din respons.

*Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier 40 kg eller mer*

Den vanlige doseringen er 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i 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 din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke avhengig av din respons.

### Voksne med ulcerøs kolitt

Den vanlige Humira dosen for voksne pasienter med ulcerøs kolitt er 160 mg ved uke 0 (som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller som to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag) ved uke 2, og deretter 40 mg annenhver uke. Avhengig av din respons kan legen din øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.

### Barn og ungdom med ulcerøs kolitt

#### *Barn og ungdom fra 6 år som veier under 40 kg*

Den vanlige dosen av Humira 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 Humira er 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er den vanlige dosen 80 mg annenhver uke.

Pasienter som fyller 18 år mens de får 80 mg annenhver uke, bør fortsette med den foreskrevne dosen.

### Voksne med ikke-infeksiøs uveitt

Den vanlige dosen for voksne pasienter med ikke-infeksiøs uveitt er en startdose på 80 mg (som 2 injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter én uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av Humira så lenge som legen har gitt beskjed om det.

Behandling med kortikosteroider eller andre legemidler som påvirker immunsystemet kan fortsette under behandling med Humira ved ikke-infeksiøs uveitt. Humira kan også gis alene.

### Barn og ungdom med kronisk ikke-infeksiøs uveitt over 2 år

#### *Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg*

Den vanlige dosen av Humira er 20 mg annenhver uke sammen med metotreksat.

Legen din kan også forskrive en startdose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.

#### *Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer*

Den vanlige dosen av Humira er 40 mg annenhver uke sammen med metotreksat.

Legen din kan også forskrive en startdose på 80 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.

### **Metode og administrasjonsmåte**

Humira administreres (gis) ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

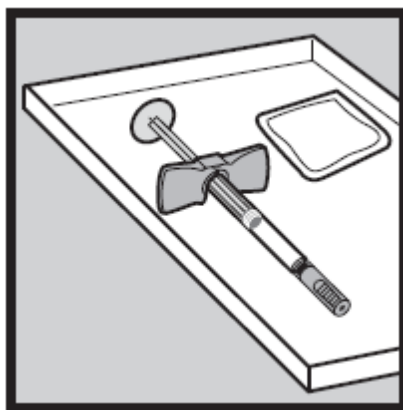
## Instruksjoner om hvordan en injeksjon Humira forberedes og settes

Følgende instruksjoner forklarer hvordan Humira skal injiseres. Les instruksjonene nøye og følg dem steg for steg. Legen eller legens assistent vil forklare deg hvordan du skal sette sprøyten på deg selv. Ikke forsøk å sette sprøyten på deg selv før du er sikker på at du forstår hvordan sprøyten skal gjøres i stand og settes. Etter nødvendig opplæring kan du sette injeksjonen selv, eller en annen person, for eksempel et familiemedlem eller en venn, kan sette den.

Injeksjonen skal ikke blandes ut i samme sprøyte eller hetteglass sammen med noe annet legemiddel.

### 1) Klargjøring

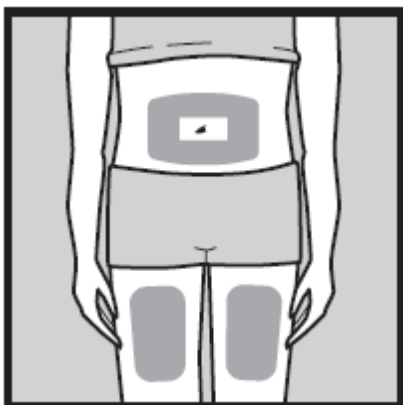
- Vask hendene dine grundig.
- Legg følgende deler klar på et rent bord.
  - o En ferdigfylt sprøyte med Humira injeksjonsvæske.
  - o Et injeksjonstørk.



- Se på utløpsdatoen for sprøyten. Ikke bruk produktet dersom datoen har passert måneden og året som er vist.

### 2) Velg ut og gjør klar stedet injeksjonen skal settes

- Velg et sted på låret eller magen.

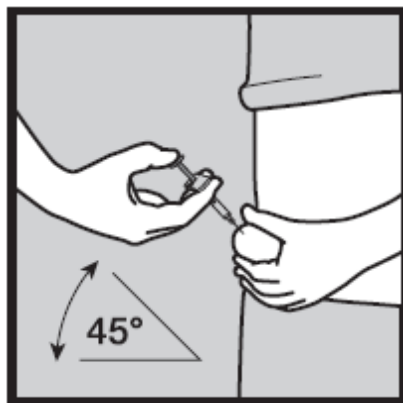


- Hver ny injeksjon som settes skal settes minst 3 cm fra der hvor den forrige ble satt.
  - o Ikke injiser på et sted hvor huden er rødlig, har blåmerker eller er hard - dette kan være tegn på en infeksjon.
  - o Bruk det vedlagte injeksjonstørket og tørk av injeksjonsstedet med ringbevegelser.
  - o Ikke berør området igjen før injeksjonen settes.



### 3) Injeksjon av Humira

- IKKE ryst sprøyten.
- Ta hetten av sprøytespissen, og pass på at du ikke berører spissen eller lar den berøre noe
- Ta forsiktig tak i den rengjorte huden med den frie hånden og hold fast



- Hold sprøyten med den andre hånden i 45-graders vinkel til huden og med den sporede siden opp.
- Trykk kanylen helt gjennom huden med en rask, kortvarig bevegelse.
- Slipp taket i huden som du holder i hånden.
- Trykk inn sprøytestempelet for å injisere oppløsningen – det kan ta fra 2 til 5 sekunder å tømme sprøyten.
- Når sprøyten er tom, trekkes kanylen ut av huden, pass på å trekke den ut i samme vinkel som den ble stukket inn.
- Trykk mot injeksjonsstedet i 10 sekunder med et stykke gasbind. Det kan hende det vil blø litt. Ikke gni injeksjonsstedet. Bruk plaster dersom nødvendig.

### 4) Kast utstyr som blir til overs

- Sprøyten med Humira skal ALDRI brukes på nytt. Sett ALDRI kanylehetten tilbake på en kanyle.
- Etter injeksjon av Humira, skal sprøyten du har brukt umiddelbart kastes i en spesiell avfallsbeholder slik du har fått beskjed om fra lege, sykepleier eller farmasøyt.
- Avfallsbeholderen må oppbevares utilgjengelig for barn.

### Instruksjoner om hvordan en injeksjon Humira forberedes og settes

Følgende instruksjoner forklarer hvordan Humira skal injiseres. Les instruksjonene nøye og følg dem steg for steg. Legen eller legens assistent vil forklare deg hvordan du skal sette sprøyten på deg selv. Ikke forsøk å sette sprøyten på deg selv før du er sikker på at du forstår hvordan sprøyten skal gjøres i stand og settes. Etter nødvendig opplæring kan du sette injeksjonen selv, eller en annen person, for eksempel et familiemedlem eller en venn, kan sette den.

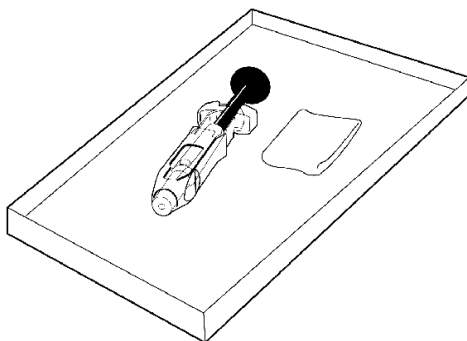
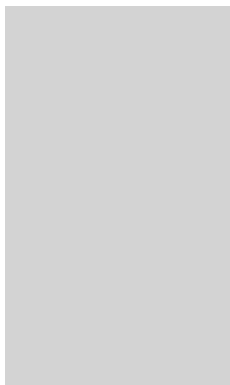
Injeksjonen skal ikke blandes ut i samme sprøyte eller hetteglass sammen med noe annet legemiddel.

### 1) Klargjøring

Vask hendene dine grundig.

Legg følgende deler klar på et rent bord.

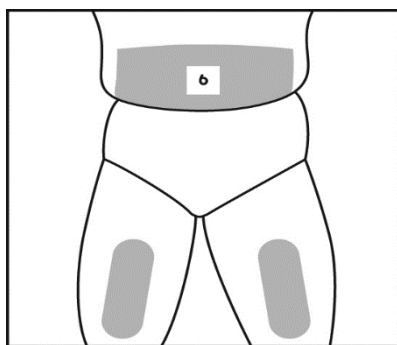
- o En ferdigfylt sprøyte med Humira injeksjonsvæske.
- o Et injeksjonstørk.



Se på utløpsdatoen for sprøyten. Ikke bruk produktet dersom datoen har passert måneden og året som er vist.

## 2) Velg ut og gjør klar stedet injeksjonen skal settes

Velg et sted på låret eller magen.



Hver ny injeksjon som settes skal settes minst 3 cm fra der hvor den forrige ble satt.

- o Ikke injiser på et sted hvor huden er rødlig, har blåmerker eller er hard - dette kan være tegn på en infeksjon.
- o Bruk det vedlagte injeksjonstørket og tørk av injeksjonsstedet med ringbevegelser
- o Ikke berør området igjen før injeksjonen settes.

## 3) Injeksjon av Humira

- IKKE ryst sprøyten.
- Ta hetten av sprøytespissen, og pass på at du ikke berører spissen eller lar den berøre noe
- Ta forsiktig tak i den rengjorte huden med den frie hånden og hold fast



- Hold sprøyten med den andre hånden i 45-graders vinkel til huden og med den sporede siden opp.

- Trykk kanylen helt gjennom huden med en rask, kortvarig bevegelse.
- Slipp taket i huden som du holder i hånden.
- Trykk inn sprøtestempelet for å injisere oppløsningen – det kan ta fra 2 til 5 sekunder å tømme sprøyten.
- Når sprøyten er tom, trekkes kanylen ut av huden, pass på å trekke den ut i samme vinkel som den ble stukket inn.
- Hold sprøyten i den ene hånden mens du lar kanylebeskyttelsen gli på sprøytespissen til du hører et klikk.
- Trykk mot injeksjonsstedet i 10 sekunder med et stykke gasbind. Det kan hende det vil blø litt. Ikke gni injeksjonsstedet. Bruk plaster dersom nødvendig.

#### **4) Kast utstyr som blir til overs**

- Sprøyten med Humira skal ALDRI brukes på nytt. Sett ALDRI kanyleheten tilbake på en kanyle.
- Etter injeksjon av Humira, skal sprøyten du har brukt umiddelbart kastes i en spesiell avfallsbeholder slik du har fått beskjed om fra lege, sykepleier eller farmasøyt. Avfallsbeholderen må oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **Dersom du tar for mye av Humira**

Dersom du ved et uhell injiserer Humira oftere enn legen har forskrevet, oppsøk legen din eller farmasøyt på apotek og fortell ham/henne at du har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen for legemidlet, selv om den er tom.

#### **Dersom du har glemt å ta Humira**

Dersom du har glemt å ta Humira, 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 Humira**

Beslutningen om å avbryte behandling med Humira bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake etter seponering.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er milde til moderate. Noen kan imidlertid være alvorlige og kreve behandling. Bivirkninger kan oppstå i minst 4 måneder etter siste injeksjon med Humira.

Dersom du merker noe av det følgende, skal du umiddelbart gi beskjed til legen

- alvorlig utslett, elveblest eller andre tegn på allergisk reaksjon,
- hovent ansikt, hender, føtter,
- puste-, svelgebesvær,
- kortpustethet i forbindelse med anstrengelse eller når man ligger ned, eller hevelse i føttene.

Gi beskjed til legen så raskt som mulig dersom du merker noe av dette

- tegn på infeksjoner, som feber, uvelhet, sår, tannproblemer, svie ved vannlating,
- følelse av svakhet eller tretthet,
- hoste,
- prikking,
- nummenhet,

- dobbeltsyn,
- svakhet i armer eller bein,
- en kul eller åpent sår som ikke gror,
- tegn og symptomer på blodsykdommer som for eksempel vedvarende feber, blåmerker, blødninger, blekhet.

Symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkningene nedenfor, som er sett med Humira.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødme eller kløe),
- luftveisinfeksjon (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, lungebetennelse),
- hodepine,
- smerter i buken,
- kvalme og oppkast,
- utslett,
- smerter i muskler og skjelett.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa),
- mageinfeksjon (inkludert gastroenteritt),
- hudinfeksjon (inkludert cellulitt (betennelse med hevelse og ømhet i bindevev) og helvetesild),
- øreinfeksjon,
- munninfeksjon (inkludert tanninfeksjoner og forkjølelsessår),
- infeksjoner i forplantningskanal,
- urinveisinfeksjon,
- soppinfeksjon,
- leddinfeksjoner,
- godartede tumorer,
- hudkreft,
- allergiske reaksjoner (inkludert sesongallergi),
- dehydrering,
- humørsvingninger (inkludert depresjon),
- angst,
- søvnvansker,
- sanseforstyrrelser som kribling, prikking eller nummenhet,
- migrene,
- kompresjon av nerverot (inkludert smerter i korsryggen og i beina),
- synsforstyrrelser,
- øyeinfeksjon,
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye,
- svimmelhet,
- følelse av at hjertet slår raskt,
- høyt blodtrykk,
- rødme,
- blodansamling (hematom),
- hoste,
- astma,
- kortpusthet,
- mageblødning,
- dyspepsi (forstyrrelser i øvre mage-tarm-kanal, dårlig fordøyelse, oppblåsthet, halsbrann),
- sure oppstøt,
- Sjögrens syndrom (inkludert tørre øyne og munn),

- kløe,
- kløende utslett,
- blåmerke,
- hudbetennelse (som eksem),
- brekking av fingernegl og tånegl,
- økt svette,
- hårtap,
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis,
- muskelkramper,
- blod i urin,
- nyreproblemer,
- brystmerter,
- ødem,
- feber,
- reduksjon i blodplater som øker risiko 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 sykdommer (inkludert hjernehinnebetennelse),
- øyebetennelser,
- bakterieinfeksjoner,
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen),
- kreft,
- kreft som påvirker lymfesystemet,
- melanom,
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som sarkoidose),
- vaskulitt (betennelse i blodårene),
- skjelving,
- nevropati,
- slag,
- hørseltap, øresus,
- følelse av at hjertet slår uregelmessig,
- hjerteproblemer som forårsaker andpustenhet eller hevelse i ankler,
- hjerteinfarkt,
- en utposning på veggen av en stor pulsåre, betennelse og blodpropp i en blodåre, blokade av et blodkar,
- lungesykdom som forårsaker andpustenhet (inkludert betennelse),
- lungeemboli (blodpropp i en blodåre i lungene),
- pleuravæske (unormal samling av væske i lungesekken),
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg,
- svelgeproblemer,
- opphovnet ansikt,
- betennelse i galleblæren, gallestein,
- fettlever,
- 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 benmarg),
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk,
- multippel sklerose,
- nerveforstyrrelser (som betennelse på øyenervene og Guillain-Barré syndrom som kan forårsake muskelsvakhet, unormale sanseinntrykk, prikking i armene og overkroppen),
- hjertet slutter å pumpe,
- lungefibrose (arrdannelse i lungene),
- hull på tarmen (perforasjon),
- hepatitt,
- reaktivering av hepatitt B,
- autoimmun hepatitt (leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunforsvar),
- betennelse i blodkarene i huden,
- Stevens-Johnson syndrom (tidlige symptomer inkludert diffus følelse av ubehag og tretthet, feber, hodepine og utslett),
- ansiktsødem i forbindelse med allergiske reaksjoner,
- erythema multiforme (hudutslett med inflammasjon),
- lupuslignende syndrom,
- angioødem (lokalisert opphovning av huden),
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett).

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig),
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft),
- Kaposi sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 8. Kaposi sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden,
- leversvikt,
- forverring av en tilstand kalt dermatomyositt (forekommer som hudutslett ledsaget med muskelsvakhet),
- vektøkning (for de fleste pasientene var vektøkningen liten).

Noen bivirkninger som er observert med Humira har ikke symptomer og kan bare vises gjennom blodprøver. Disse er:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer,
- lave blodverdier for røde blodlegemer,
- forhøyede lipider i blod,
- forhøyede leverenzymer.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- høye blodverdier for hvite blodlegemer,
- lave blodverdier for blodplater,
- forhøyet urinsyre i blod,
- unormale blodverdier for natrium,
- lave blodverdier for kalsium,
- lave blodverdier for fosfat,
- høyt blodsukker,

- høye blodverdier for laktatdehydrogenase,
- tilstedeværelse av autoantistoffer i blod,
- lavt kaliumnivå i blodet.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve).

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og antall plater.

### Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Humira

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten/blisteret/esken etter EXP.

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 (for eksempel når du er på reise) kan en enkelt Humira ferdigfylt sprøyte oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) for en periode på maksimum 14 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur **må sprøyten brukes innen 14 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet.

Du bør notere datoen når sprøyten først tas ut fra kjøleskapet, og datoen for når den burde bli kastet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør 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 Humira

Virkestoffet er adalimumab.

Hjelpestoffer er mannitol, sitronsyremonohydrat, natriumsitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

### Hvordan Humira ferdigfylt sprøyte ser ut og innholdet i pakningen

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte er tilgjengelig som steril oppløsning av 40 mg adalimumab oppløst i 0,8 ml oppløsning.

Humira ferdigfylt sprøyte er en glassprøyte som inneholder oppløsning av adalimumab. Hver pakke inneholder 1, 2, 4, eller 6 ferdigfylte sprøyter for pasientbruk sammen med henholdsvis 1, 2, 4, eller 6 injeksjonstørk. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Humira kan være tilgjengelig som hetteglass, ferdigfylt sprøyte og/eller ferdigfylt penn.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

### **Tilvirker**

AbbVie Biotechnology GmbH  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

#### **България**

АБВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

#### **Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Česká republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +420 233 098 111

#### **Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

#### **Danmark**

AbbVie A/S  
Tlf: +45 72 30-20-28

#### **Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
Tel: +356 21220174

#### **Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

#### **Nederland**

AbbVie B.V.  
Tel: +31 (0)88 322 2843

#### **Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

#### **Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

#### **Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 214 4165 555

#### **Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

#### **España**

AbbVie Spain, S.L.U.  
Tel: +34 91 384 09 10

#### **Polska**

AbbVie Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 372 78 00



**France**

AbbVie

Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.

Tel + 385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ.: +357 22 34 74 40

**Latvija**

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

**Portugal**

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

**România**

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

**Sverige**

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

**For å lytte til eller be om en kopi av dette pakningsvedlegget i <blindeskrift>, <større skrift> eller <lydfil> kan du kontakte den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn adalimumab

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen vil også gi deg et **pasientkort** som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før du får Humira og under behandling med Humira. Ha dette **pasientkortet** på deg.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Humira er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Humira
3. Hvordan du bruker Humira
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Humira
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Humira er og hva det brukes mot**

Humira inneholder virkestoffet adalimumab.

Humira brukes til å behandle betennelsessykdommene beskrevet under:

- Revmatoid artritt
- Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt
- Entesittrelatert artritt
- Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)
- Aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt
- Psoriasisartritt
- Psoriasis
- Hidrosadenitt
- Crohns sykdom
- Ulcerøs kolitt
- Ikke-infeksiøs uveitt

Virkestoffet i Humira, 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 $\alpha$ ), som er involvert i immunforsvaret. Ved betennelsessykdommene ovenfor foreligger det i økte nivåer. Ved å feste seg til TNF $\alpha$ , senker Humira betennelsesprosessen ved disse tilstandene.

#### Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Humira brukes til å behandle revmatoid artritt hos voksne. Hvis du har moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt, kan det hende du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat.

Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira for å behandle din revmatoid artritt.

Humira kan også brukes til å behandle alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt uten tidligere behandling med metotreksat.

Humira har vist seg å kunne bremse skadevirkninger av sykdommen på bindevev og ben i leddene og kan hjelpe til å forbedre din fysiske funksjon.

Vanligvis brukes Humira sammen med metotreksat. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet kan Humira gis alene.

#### Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt er betennelsessykdommer.

Humira 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 du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira 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.

Humira 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 du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira for å redusere sykdomstegn og symptomer på sykdommen din.

#### Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene assosiert med psoriasis.

Humira brukes til å behandle psoriasisartritt hos voksne. Humira har vist seg å 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 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 være forårsaket av problemer med kroppens immunsystem, som fører til økt produksjon av hudceller.

Humira brukes til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne. Humira brukes til behandling av alvorlig 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.

#### Hidrosadenitt hos voksne og ungdom

Hidrosadenitt (også kalt svettekjertelbetennelse) er en kronisk og ofte smertefull betennelsessykdom i huden. Symptomer kan være ømme knuter (klumper) og byller (abcesser) som kan lekke puss. Som

oftest påvirkes spesifikke områder av huden, som f.eks. under brystene, i armhulene, innsiden av lårene, lysken og rumpe. Arrdannelse kan også forekomme i berørte områder.

Humira brukes til å behandle hidrosadenitt hos voksne og ungdom over 12 år. Humira kan redusere antall knuter og byller, og smerten som ofte er forbundet med sykdommen. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

#### Crohns sykdom hos voksne og barn

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i fordøyelseskanalen.

Humira 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 Humira for å redusere sykdomstegn og symptomer på din Crohns sykdom.

#### Ulcerøs kolitt hos voksne og barn

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tykktarmen.

Humira brukes til å behandle moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos voksne og barn fra 6 til 17 år. Hvis du har ulcerøs kolitt kan det hende du først får andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira 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.

Humira brukes til å behandle

- Voksne med ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker bakre del av øyet
- Barn over 2 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker fremre del av øyet (regnbuehinnebetennelse)

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). Humira virker ved å redusere denne betennelsen.

## **2. Hva du må vite før du bruker Humira**

### **Bruk ikke Humira**

- Dersom du er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du har en alvorlig infeksjon, inkludert aktiv tuberkulose (se «Advarsler og forsiktighetsregler»). Det er viktig at du informerer legen om du har symptomer på infeksjon, som for eksempel feber, sår, tretthet, problemer med tennene.
- Dersom du har moderat til alvorlig hjertesvikt. Det er viktig at du forteller legen hvis du har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med legen eller apotek før du bruker Humira.

- Dersom du får allergiske reaksjoner med symptomer som tetthet eller piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å injisere Humira, men kontakte legen umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.

- Dersom du har en infeksjon, deriblant langtids- eller lokalisert infeksjon (for eksempel leggsår) må du snakke med legen før du begynner å bruke Humira. Kontakt lege hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Humira. 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 opportunistiske 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 Humira midlertidig.
- Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med Humira, kommer legen til å undersøke om du har tegn eller symptomer på tuberkulose før Humira-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk vurdering som vil inkludere din sykdomshistorie og passende screeningtester (f.eks. røntgenbilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene bør registreres i **pasientkortet** ditt. Det er svært viktig at du forteller legen om du noensinne har hatt tuberkulose, eller om du har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om du har mottatt forebyggende behandling mot tuberkulose. Dersom symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, sløvhets, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen må du fortelle legen om det straks.
- Gi beskjed til legen om du bosetter deg eller reiser i områder hvor soppinfeksjoner som histoplasmosis, koksidiodomykose eller blastomykose er endemiske.
- Gi beskjed til legen om du tidligere har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.
- Gi beskjed til legen din dersom du er bærer av hepatitt B-virus (HBV), dersom du har aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror du kan være utsatt for å få HBV. Legen din burde teste deg for HBV. Humira kan reaktivere HBV hos personer som er bærere av dette viruset. I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis du tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV være livstruende.
- Hvis du er over 65 år kan du være mer mottagelig for infeksjoner mens du blir behandlet med Humira. Du og legen din bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens du blir behandlet med Humira. Det er viktig at du forteller legen din dersom du får symptomer på infeksjoner, for eksempel feber, sår, tretthet eller tannproblemer.
- Hvis du skal opereres eller ha inngrep i tennene skal du si fra til legen din at du bruker Humira. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen midlertidig.
- Dersom du har eller utvikler en demyeliniserende sykdom som multippel sklerose, vil legen avgjøre om du kan bruke Humira. Gi beskjed til legen umiddelbart dersom du opplever symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller ben eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.
- Enkelte vaksiner kan forårsake infeksjoner og bør ikke tas under behandling med Humira. Spør legen din før du får vaksiner. Det anbefales at barn, hvis mulig, vaksineres fullstendig i tråd med gjeldende vaksinasjonsveiledninger før behandling med Humira startes. Hvis du ble behandlet med Humira under graviditet, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en slik infeksjon inntil omtrent fem måneder etter siste dose som du mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller ditt spedbarns leger og annet helsepersonell at du brukte Humira under graviditeten, slik at de kan vurdere når barnet ditt burde vaksineres.
- Dersom du har lett hjertesvikt og du behandles med Humira skal din hjertestatus overvåkes nøye av legen. Det er viktig at du orienterer legen om du har eller har hatt alvorlige hjertelidelser. Hvis du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (for eksempel tungpustethet, hovne føtter) skal du kontakte legen umiddelbart. Legen vil avgjøre om du skal fortsette med Humira.
- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok av de blodlegemene som hjelper kroppen til å forhindre infeksjoner eller stoppe blødninger. Kontakt lege snarest hvis du får feber som ikke forsvinner, får blåmerker eller blør svært lett eller ser svært blek ut. Legen din kan bestemme at behandlingen må avbrytes.
- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og ungdom som får Humira eller andre TNF-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). Hvis du tar Humira, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man observert en spesiell og alvorlig type lymfom hos pasienter som bruker Humira. Noen av disse pasientene ble også behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin. Fortell legen din dersom du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin sammen med Humira. I tillegg har tilfeller av ikke-melanom hudkreft blitt sett hos pasienter som får Humira. Fortell legen din hvis nye hudlesjoner (unormale forandringer på huden) viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende hudlesjoner forandrer seg.

- Andre krefttyper enn lymfomer er sett hos pasienter som hadde en bestemt type lungesykdom kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og som fikk behandling med andre TNF-blokkere. Dersom du har KOLS, eller er storøyker, skal du snakke med legen din om behandling med en TNF-blokker passer for deg.
- I sjeldne tilfeller kan behandling med Humira føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

### **Barn og ungdom**

- Vaksinasjoner: hvis mulig, bør barnet ditt være oppdatert i henhold til alle vaksinasjoner før Humira brukes.
- Ikke gi Humira til barn med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt under alderen 2 år.

### **Andre legemidler og Humira**

Snakk med legen din eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Humira kan tas sammen med metotreksat eller visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske midler (sulfasalasin, hydroksyklorokin, leflunomid samt gullpreparater til injeksjon), steroider eller smertestillende midler, deriblant ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Du må ikke ta Humira sammen med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept på grunn av økt risiko for alvorlig infeksjon. Hvis du har spørsmål, kontakt legen din.

### **Graviditet og amming**

- Du bør vurdere å bruke sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette bruken i minst 5 måneder etter siste behandling med Humira.
- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Humira 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 Humira under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått Humira.
- Humira kan brukes under amming.
- Dersom du bruker Humira under graviditet, kan spedbarnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet ditt og annet helsepersonell om din bruk av Humira under graviditeten før spedbarnet vaksineres. For mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler».

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Humira kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet og synsforstyrrelse kan oppstå etter injeksjon av Humira.

## **Humira inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 0,8 ml dose, dvs. så godt som «natriumfritt».

### **3. Hvordan du bruker Humira**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apotek har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Legen din kan forskrive en annen styrke av Humira dersom du trenger en annen dose.

#### Voksne med revmatoid artritt, psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom eller aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Humira injiseres under huden (subkutan bruk). Den vanlige dosen for voksne med revmatoid artritt, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt og psoriasisartritt er 40 mg adalimumab annenhver uke som en enkeltdose. Ved revmatoid artritt fortsetter behandlingen med metotreksat mens du bruker Humira. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet, kan Humira gis alene.

Hvis du har revmatoid artritt og ikke får behandling med metotreksat mens du behandles med Humira, kan legen din bestemme å gi deg 40 mg adalimumab hver uke eller 80 mg annenhver uke.

#### Barn, ungdom og voksne med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

*Barn og ungdom over 2 år som veier 10 kg til under 30 kg*

Anbefalt dose med Humira er 20 mg annenhver uke.

*Barn, ungdom og voksne over 2 år som veier 30 kg eller mer*

Anbefalt dose med Humira er 40 mg annenhver uke.

#### Barn, ungdom og voksne med entesittrelatert artritt

*Barn og ungdom over 6 år som veier 15 kg til under 30 kg*

Anbefalt dose med Humira er 20 mg annenhver uke.

*Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 30 kg eller mer*

Anbefalt dose med Humira 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 Humira så lenge som legen har gitt beskjed om. Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke avhengig av din respons.

#### Barn og ungdom med plakkpsoriasis

*Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg*

Den anbefalte dosen av Humira er en dose på 20 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.

### *Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer*

Den anbefalte dosen av Humira er en dose på 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 40 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.

#### Voksne med hidrosadenitt

Den vanlige doseringen for hidrosadenitt er en dose på 160 mg ved oppstart (som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av en dose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag) to uker senere. Etter ytterligere to uker, fortsettes det med en dosering på 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke, som forskrevet av legen din. Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.

#### Ungdom med hidrosadenitt fra 12 til 17 år, som veier 30 kg eller mer

Den anbefalte dosen av Humira er en dose på 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra en uke senere. Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom du har utilstrekkelig respons på Humira 40 mg annenhver uke.

Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.

#### Voksne med Crohns sykdom

Den vanlige doseringen for Crohns sykdom er 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag) to uker senere, og deretter 40 mg annenhver uke. Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke avhengig av din respons.

#### 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. Legen din kan øke doseringsfrekvensen til 20 mg hver uke avhengig av din respons.

##### *Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier 40 kg eller mer*

Den vanlige doseringen er 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan ditt barns lege forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i 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 din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke avhengig av din respons.

#### Voksne med ulcerøs kolitt

Den vanlige Humira dosen for voksne pasienter med ulcerøs kolitt er 160 mg ved uke 0 (som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller som to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80



mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag) ved uke 2, og deretter 40 mg annenhver uke. Avhengig av din respons kan legen din øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.

### Barn og ungdom med ulcerøs kolitt

#### *Barn og ungdom fra 6 år som veier under 40 kg*

Den vanlige dosen av Humira 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 Humira er 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er den vanlige dosen 80 mg annenhver uke.

Pasienter som fyller 18 år mens de får 80 mg annenhver uke, bør fortsette med den foreskrevne dosen.

### Voksne med ikke-infeksiøs uveitt

Den vanlige dosen for voksne pasienter med ikke-infeksiøs uveitt er en startdose på 80 mg (som 2 injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter én uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av Humira så lenge som legen har gitt beskjed om det.

Behandling med kortikosteroider eller andre legemidler som påvirker immunsystemet kan fortsette under behandling med Humira ved ikke-infeksiøs uveitt. Humira kan også gis alene.

### Barn og ungdom med kronisk ikke-infeksiøs uveitt over 2 år

#### *Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg*

Den vanlige dosen av Humira er 20 mg annenhver uke sammen med metotreksat.

Legen til barnet ditt kan også forskrive en startdose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.

#### *Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer:*

Den vanlige dosen av Humira er 40 mg annenhver uke sammen med metotreksat.

Legen til barnet ditt kan også forskrive en startdose på 80 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.

### **Metode og administrasjonsmåte**

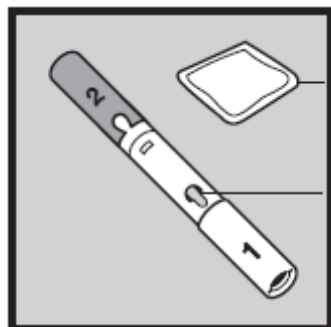
Humira administreres (gis) ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

### **Selvinjisering av Humira**

Følgende instruksjoner forklarer hvordan du skal sette Humira på deg selv ved bruk av den ferdigfylte pennen. Les instruksjonene nøye og følg dem steg for steg. Legen eller legens assistent vil forklare deg hvordan du skal sette sprøyten på deg selv. Ikke forsøk å sette sprøyten på deg selv før du er sikker på at du forstår hvordan sprøyten skal gjøres i stand og settes. Etter nødvendig opplæring kan du sette injeksjonen selv, eller en annen person, for eksempel et familiemedlem eller en venn, kan sette den.

## Hva skal jeg gjøre før jeg setter en subkutan injeksjon med Humira på meg selv?

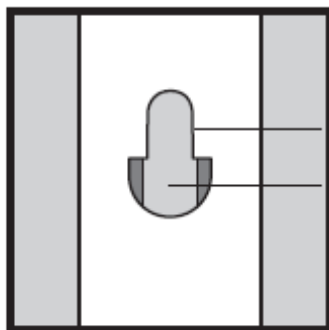
1. Vask hendene dine grundig.
2. Ta en ferdigfylt penn med Humira ut av kjøleskapet.
3. Ikke ryst eller kast den ferdigfylte pennen.
4. Legg følgende deler klar på et rent bord.
  - o En ferdigfylt penn med Humira injeksjonsvæske
  - o Et injeksjonstørk



Injeksjonstørk

Vindu

5. Sjekk utløpsdatoen på etiketten til pennen (Utløpsdato). Ikke bruk produktet dersom datoen har passert måneden og året som er vist.
6. Hold pennen med den grå hetten (merket «1») pekende oppover. Sjekk utseendet til Humira oppløsning gjennom vinduet på sidene av pennen. Den må være klar og fargeløs. Du må ikke bruke den hvis den er uklar eller misfarget eller har flak eller partikler i seg. Ikke bruk penn som er frosset eller har vært oppbevart i direkte sollys. Fjern både den grå og den plommefargede hetten først **umiddelbart** før injeksjon.

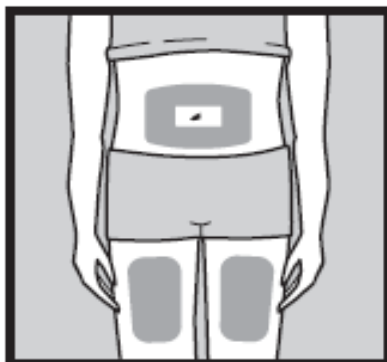


Vindu

Klar væske i sprøyte

## Hvor skal jeg sette injeksjonen min?

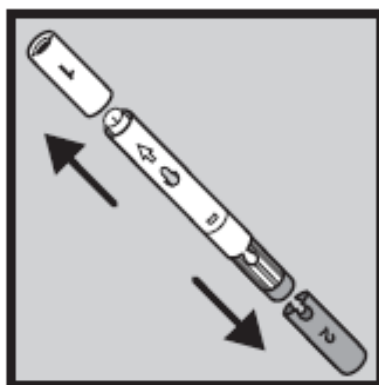
1. Velg et sted på toppen av låret eller magen (unntatt området rundt navlen).



2. Bytt injeksjonsstedet hver gang slik at du ikke blir sår på et område. Hver nye injeksjon som settes skal settes minst 3 cm fra der hvor den forrige ble satt.
3. Ikke injiser på et sted hvor huden er rødlig, har blåmerker eller er hard - dette kan være tegn på en infeksjon.

### Hvordan skal jeg sette injeksjonen min?

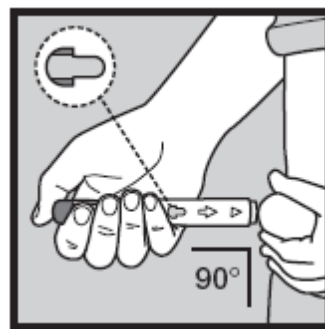
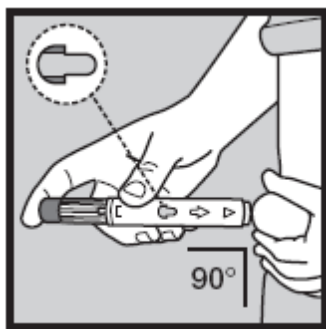
1. Bruk det vedlagte injeksjonstørket og tørk av injeksjonsstedet med ringbevegelser. Ikke berør området igjen før injeksjonen settes.
2. Fjern både den grå og den plommefargede hetten først **umiddelbart** før injeksjon. Hold pennen med en hånd. Plasser hånden på midten av pennen slik at verken den grå hetten (1) eller den plommefargede hetten dekkes (2). Hold pennen slik at den grå hetten (1) peker oppover. Trekk den grå hetten (1) rett ut med den andre hånden, sjekk at kanylens lille svarte beskyttelseshylse er fjernet sammen med hetten, og deretter kast den. Det er i orden dersom noen få dråper med væske kommer ut av kanylen. Den hvite kanylearmen vil nå være synlig. Ikke berør kanylen som er i sylindren. **IKKE SETT HETTEN TILBAKE** fordi du da kan ødelegge kanylen.



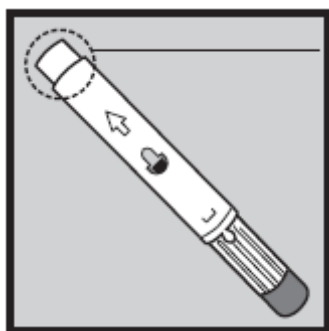
3. Trekk den plommefargede sikkerhetshetten (merket «2») rett ut for å avdekke den plommefargede aktiviseringsknappen på toppen. Ikke trykk på aktiviseringsknappen før pennen er ordentlig plassert mot huden for å unngå at legemidlet sprutes ut av pennen. **IKKE SETT HETTEN TILBAKE da det kan forårsake utladning av legemidlet.**

### Å sette injeksjonen

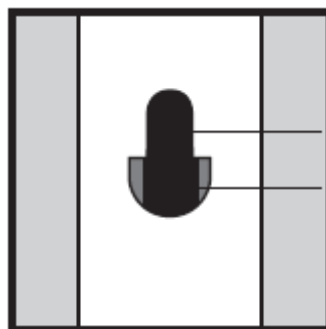
1. Ta forsiktig tak i den rengjorte huden på injeksjonsstedet med den frie hånden og hold fast (se illustrasjon).
2. Plasser den hvite enden av pennen med en rett vinkel (90 grader) mot huden slik at du kan se vinduet. En eller flere bobler i vinduet er normalt.
3. Press sakte mot injeksjonsstedet (hold på plass uten å bevege) mens du holder sylindren til pennen.
4. Når du er klar for å starte injeksjonen presser du den plommefargede knappen på toppen med pekefinger eller tommel (se nedenfor). Du vil da høre ett høyt «klikk» når kanylen utløses, og du vil føle et lite stikk når den går gjennom huden.
5. Fortsett å holde pennen på plass med et jevnt trykk i **10 sekunder for å sikre en fullstendig injeksjon**. Ikke fjern pennen mens injeksjonen gis.



6. Du vil se en gul indikator komme i vinduet under injeksjonen. Injeksjonen er fullstendig når den gule indikatoren slutter å bevege seg. Den gule indikatoren er en del av den ferdigfylte pennens sprøytstempel. Dersom den gule indikatoren ikke er synlig i vinduet har ikke sprøytstempelet flyttet seg tilstrekkelig, og injeksjonen er ikke fullstendig.
7. Løft pennen rett ut fra injeksjonsstedet. Den hvite kanylearmen (sylinderen) vil bevege seg ned over kanylen og skjule den. Ikke prøv å røre kanylespissen (kanylen). Den hvite kanylebeskytteren er der for å beskytte deg mot å berøre kanylen.



Hvit  
kanylebeskytter



Vindu  
Synlig gul  
indikator

8. Det kan hende du vil blø litt ved injeksjonsstedet. Trykk mot injeksjonsstedet i 10 sekunder, enten med en bomulsdott eller med et stykke gasbind. Ikke gni injeksjonsstedet. Bruk et plaster om nødvendig.

### Kast utstyr som blir til overs

Bruk ny penn for hver injeksjon. Ikke sett noen av hettene tilbake på pennen. Etter injeksjon av Humira, skal den pennen du har brukt umiddelbart kastes i en spesiell avfallsbeholder slik du har fått beskjed om fra lege, sykepleier eller farmasøyt. Avfallsbeholderen må oppbevares utilgjengelig for barn.

### Dersom du tar for mye av Humira

Dersom du ved et uhell injiserer Humira oftere enn legen har forskrevet, oppsøk legen din eller farmasøyt på apotek og fortell ham/henne at du har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen til legemidlet, selv om den er tom.

### Dersom du har glemt å ta Humira

Dersom du har glemt å ta Humira, 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 Humira

Beslutningen om å avbryte behandling med Humira bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake etter seponering.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er milde til moderate. Noen kan imidlertid være alvorlige og kreve behandling. Bivirkninger kan oppstå i minst 4 måneder etter siste injeksjon med Humira.

Dersom du merker noe av det følgende, skal du umiddelbart gi beskjed til legen

- alvorlig utslett, elveblest eller andre tegn på allergisk reaksjon,
- hovent ansikt, hender, føtter,
- puste-, svelgebesvær,
- kortpustethet i forbindelse med anstrengelse eller når man ligger ned, eller hevelse i føttene.

Gi beskjed til legen så raskt som mulig dersom du merker noe av dette

- tegn på infeksjoner, som feber, uvelhet, sår, tannproblemer, svie ved vannlating,
- følelse av svakhet eller tretthet,
- hoste,
- prikking,
- nummenhet,
- dobbeltsyn,
- svakhet i armer eller bein,
- en kul eller åpent sår som ikke gror,
- tegn og symptomer på blodsykdommer som for eksempel vedvarende feber, blåmerker, blødninger, blekhet.

Symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkningene nedenfor, som er sett med Humira.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødme eller kløe),
- luftveisinfeksjon (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, lungebetennelse),
- hodepine,
- smerter i buken,
- kvalme og oppkast,
- utslett,
- smerter i muskler og skjelett.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa),
- mageinfeksjon (inkludert gastroenteritt)
- hudinfeksjon (inkludert cellulitt (betennelse med hevelse og ømhet i bindevev) og helvetesild),
- øreinfeksjon,
- munninfeksjon (inkludert tanninfeksjoner og forkjølelsessår),
- infeksjoner i forplantningskanal,
- urinveisinfeksjon,
- soppinfeksjon,
- leddinfeksjoner,
- godartede tumorer,
- hudkreft,
- allergiske reaksjoner (inkludert sesongallergi),
- dehydrering,

- humørsvingninger (inkludert depresjon),
- angst,
- søvnvansker,
- sanseforstyrrelser som kribling, prikking eller nummenhet,
- migrene,
- kompresjon av nerverot (inkludert smerter i korsryggen og i beina),
- synsforstyrrelser,
- øyeinfeksjon,
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye,
- svimmelhet,
- følelse av at hjertet slår raskt,
- høyt blodtrykk,
- rødme,
- blodansamling (hematom),
- hoste,
- astma,
- kortpusthet,
- mageblødning,
- dyspepsi (forstyrrelser i øvre mage-tarm-kanal, dårlig fordøyelse, oppblåsthet, halsbrann),
- sure oppstøt,
- Sjøgrens syndrom (inkludert tørre øyne og munn),
- kløe,
- kløende utslett,
- blåmerke,
- hudbetennelse (som eksem),
- brekking av fingernegl og tånegl,
- økt svette,
- hårtap,
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis,
- muskelkramper,
- blod i urin,
- nyreproblemer,
- brystsmerter,
- ødem,
- feber,
- reduksjon i blodplater som øker risiko 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 sykdommer (inkludert hjernehinnebetennelse),
- øyebetennelser,
- bakterieinfeksjoner,
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen),
- kreft,
- kreft som påvirker lymfesystemet,
- melanom,
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som sarkoidose),
- vaskulitt (betennelse i blodårene),
- skjelving,
- nevropati,

- slag,
- hørseltap, øresus,
- følelse av at hjertet slår uregelmessig,
- hjerteproblemer som forårsaker andpustenhet eller hevelse i ankler,
- hjerteinfarkt,
- en utposning på veggen av en stor pulsåre, betennelse og blodpropp i en blodåre, blokade av et blodkar,
- lungesykdom som forårsaker andpustenhet (inkludert betennelse),
- lungeemboli (blodpropp i en blodåre i lungene),
- pleuravæske (unormal samling av væske i lungesekken),
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg,
- svelgeproblemer,
- opphovnet ansikt,
- betennelse i galleblæren, gallestein,
- fettlever,
- 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 benmarg),
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk,
- multipel sklerose,
- nerveforstyrrelser (som betennelse på øyenervene og Guillain-Barré syndrom som kan forårsake muskelsvakhet, unormale sanseinntrykk, prikking i armene og overkroppen),
- hjertet slutter å pumpe,
- lungefibrose (arrdannelse i lungene),
- hull på tarmen (perforasjon),
- hepatitt,
- reaktivering av hepatitt B,
- autoimmun hepatitt (leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunforsvar),
- betennelse i blodkarene i huden,
- Stevens-Johnson syndrom (tidlige symptomer inkludert diffus følelse av ubehag og tretthet, feber, hodepine og utslett),
- ansiktsødem i forbindelse med allergiske reaksjoner,
- erythema multiforme (hudutslett med inflammasjon),
- lupuslignende syndrom,
- angioødem (lokalisert opphovning av huden),
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett).

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig),
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft),
- Kaposi sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 8. Kaposi sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden,
- leversvikt,

- forverring av en tilstand kalt dermatomyositt (forekommer som hudutslett ledsaget med muskelsvakhet),
- vektøkning (for de fleste pasientene var vektøkningen liten).

Noen bivirkninger som er observert med Humira har ikke symptomer og kan bare vises gjennom blodprøver. Disse er:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer,
- lave blodverdier for røde blodlegemer,
- forhøyede lipider i blod,
- forhøyede leverenzymer.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- høye blodverdier for hvite blodlegemer,
- lave blodverdier for blodplater,
- forhøyet urinsyre i blod,
- unormale blodverdier for natrium,
- lave blodverdier for kalsium,
- lave blodverdier for fosfat,
- høyt blodsukker,
- høye blodverdier for laktatdehydrogenase,
- tilstedeværelse av autoantistoffer i blod,
- lavt kaliumnivå i blodet.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve).

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og antall plater.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Humira**

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten/blisteret/esken etter EXP.

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 (for eksempel når du er på reise) kan en enkelt Humira ferdigfylt penn oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) for en periode på maksimum 14 dager – sørg for å beskytte den mot lys.



I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur **må pennen brukes innen 14 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet.

Du bør notere datoen når pennen først tas ut fra kjøleskapet, og datoen for når den burde bli kastet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør 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 Humira**

Virkestoffet er adalimumab.

Hjelpestoffer er mannitol, sitronsyremonohydrat, natriumsitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

### **Hvordan Humira ferdigfylt penn ser ut og innholdet i pakningen**

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn er tilgjengelig som steril oppløsning av 40 mg adalimumab oppløst i 0,8 ml oppløsning.

Humira ferdigfylt penn er ett grått- og plommefarget plastrør som inneholder glassprøyte med Humira. Det finnes to hetter på pennen – den ene er grå og merket med «1» og den andre er plommefarget og merket med «2». Pennen har et vindu på hver sin side. Gjennom disse vinduene kan du se Humiraoppløsningen i sprøyten.

Humira ferdigfylt penn er tilgjengelig i pakker med 1, 2, 4, eller 6 ferdigfylte penner. Pakningen med 1 ferdigfylt penn kommer med 2 injeksjonsstørk (en ekstra). For pakninger med 2, 4 og 6 ferdigfylte penner følger det med hver ferdigfylt penn 1 injeksjonsstørk. Hver pakke inneholder et injeksjonsstørk. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Humira kan være tilgjengelig som hetteglass, ferdigfylt sprøyte og/eller ferdigfylt penn.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

### **Tilvirker**

AbbVie Biotechnology GmbH  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**България**  
АбВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

**Česká republika**  
AbbVie s.r.o.  
Tel: +420 233 098 111

**Danmark**  
AbbVie A/S  
Tlf: +45 72 30-20-28

**Deutschland**  
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

**Eesti**  
AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**  
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 214 4165 555

**España**  
AbbVie Spain, S.L.U.  
Tel: +34 91 384 09 10

**France**  
AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**  
AbbVie d.o.o.  
Tel + 385 (0)1 5625 501

**Ireland**  
AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**  
Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**  
AbbVie S.r.l.  
Tel: +39 06 928921

**Κύπρος**  
Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ.: +357 22 34 74 40

**Latvija**  
AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Luxembourg/Luxemburg**  
AbbVie SA  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 10 477811

**Magyarország**  
AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

**Malta**  
V.J.Salomone Pharma Limited  
Tel: +356 21220174

**Nederland**  
AbbVie B.V.  
Tel: +31 (0)88 322 2843

**Norge**  
AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**  
AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**  
AbbVie Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 372 78 00

**Portugal**  
AbbVie, Lda.  
Tel: +351 (0)21 1908400

**România**  
AbbVie S.R.L.  
Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**  
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**  
AbbVie s.r.o.  
Tel: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**  
AbbVie Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

**Sverige**  
AbbVie AB  
Tel: +46 (0)8 684 44 600

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

**For å lytte til eller be om en kopi av dette pakningsvedlegget i <blindeskrift>, <større skrift> eller <lydfil> kan du kontakte den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Humira 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 begynner å bruke Humira og under behandling med Humira. Ha dette **pasientkortet** på deg.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt legen din 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 Humira er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Humira
3. Hvordan du bruker Humira
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Humira
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Hvordan du injiserer Humira

#### **1. Hva Humira er og hva det brukes mot**

Humira inneholder virkestoffet adalimumab.

Humira brukes til å behandle

- Revmatoid artritt
- Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt
- Entesittrelatert artritt
- Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)
- Aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt
- Psoriasisartritt
- Plakkpsoriasis
- Hidrosadenitt
- Crohns sykdom
- Ulcerøs kolitt
- Ikke-infeksiøs uveitt

Virkestoffet i Humira, 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 $\alpha$ ), som er involvert i immunforsvaret. Ved betennelsessykdommene ovenfor foreligger det i økte nivåer. Ved å feste seg til TNF $\alpha$ , senker Humira betennelsesprosessen ved disse tilstandene.

#### **Revmatoid artritt**

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Humira brukes til å behandle moderat til alvorlig revmatoid artritt hos voksne. Det kan hende du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

Humira kan også brukes til å behandle alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt uten tidligere behandling med metotreksat.

Humira kan bremse skadevirkningene i leddene forårsaket av betennelsessykdommen og kan hjelpe leddene med å bevege seg mer fritt.

Legen din vil bestemme om Humira skal tas sammen med metotreksat eller gis alene.

### **Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt**

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Humira brukes til å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos pasienter over 2 år. Det kan hende du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

Legen din vil bestemme om Humira skal tas sammen med metotreksat eller gis alene.

### **Entesittrelatert artritt**

Entesittrelatert artritt er en betennelsessykdom i leddene og de steder hvor sener er festet til benet.

Humira brukes til å behandle entesittrelatert artritt hos pasienter over 6 år. Det kan hende du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

### **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.

Humira brukes til å behandle alvorlig Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt hos voksne. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

### **Psoriasisartritt**

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene vanligvis assosiert med psoriasis.

Humira brukes til å behandle psoriasisartritt hos voksne. Humira kan bremse skadevirkningene i leddene forårsaket av sykdommen og kan hjelpe leddene med å bevege seg mer fritt. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

### **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.

Humira brukes til å behandle

- moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos voksne og
- 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.

### **Hidrosadenitt**

Hidrosadenitt (også kalt svettekjertelbetennelse) er en kronisk og ofte smertefull betennelsessykdom i huden. Symptomer kan være ømme knuter (klumper) og byller (abcesser) som kan lekke puss. Som oftest påvirkes spesifikke områder av huden, som f.eks. under brystene, i armhulene, innsiden av lårene, lysken og rumpe. Arrdannelse kan også forekomme i berørte områder.

Humira brukes til å behandle

- moderat til alvorlig hidrosadenitt hos voksne og
- moderat til alvorlig hidrosadenitt hos ungdom fra 12 til 17 år.

Humira kan redusere antall knuter og byller forårsaket av sykdommen, og smerten som ofte er forbundet med sykdommen. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

### **Crohns sykdom**

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i fordøyelseskanalen.

Humira brukes til å behandle

- moderat til alvorlig Crohns sykdom hos voksne og
- moderat til alvorlig Crohns sykdom hos barn og ungdom fra 6 til 17 år

Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

### **Ulcerøs kolitt**

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tykktarmen.

Humira brukes til å behandle

- moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos voksne og
- moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos barn og ungdom fra 6 til 17 år

Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

### **Ikke-infeksiøs uveitt**

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet.

Humira brukes til å behandle

- voksne med ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker bakre del av øyet
- barn over 2 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker fremre del av øyet (regnbuehinnebetennelse)

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). Humira virker ved å redusere denne betennelsen.

Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

## **2. Hva du må vite før du bruker Humira**

### **Bruk ikke Humira:**

- Dersom du er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du har aktiv tuberkulose eller andre alvorlige infeksjoner (se «Advarsler og forsiktighetsregler»). Det er viktig at du informerer legen din om du har symptomer på infeksjon, som f.eks. feber, sår, tretthet, problemer med tennene.
- Dersom du har moderat til alvorlig hjertesvikt. Det er viktig at du forteller legen din hvis du har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker Humira.

#### Allergiske reaksjoner

- Dersom du får allergiske reaksjoner med symptomer som tetthet eller piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å injisere Humira, men kontakte legen din umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.

#### Infeksjoner

- Dersom du har en infeksjon, inkludert langtidsinfeksjon eller en infeksjon i én del av kroppen (f.eks. leggsår) må du snakke med legen din før du begynner å bruke Humira. Kontakt legen din hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Humira. Denne risikoen kan være større hvis du har problemer med din lungefunksjon. Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer:
  - tuberkulose
  - infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterier
  - alvorlige infeksjoner i blodet (blodforgiftning)

I sjeldne tilfeller kan disse infeksjonene være livstruende. Det er viktig å fortelle legen din om eventuelle symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Humira en stund.

- Gi beskjed til legen din om du bor eller reiser i områder hvor soppinfeksjoner (f.eks. histoplasmose, koksidioidomykose eller blastomykose) er veldig vanlig.
- Gi beskjed til legen din om du har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.
- Hvis du er over 65 år kan du være mer mottagelig for infeksjoner mens du blir behandlet med Humira. Du og legen din bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens du blir behandlet med Humira. Det er viktig at du forteller legen din dersom du får symptomer på infeksjoner, f.eks. feber, sår, tretthet eller tannproblemer.

### Tuberkulose

- Det er veldig viktig at du forteller legen din om du noensinne har hatt tuberkulose, eller om du har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Bruk ikke Humira hvis du har tuberkulose.
  - Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med Humira, kommer legen din til å undersøke om du har tegn eller symptomer på tuberkulose før Humira-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk vurdering som vil inkludere din sykdomshistorie og passende screeningtester (f.eks. røntgenbilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene bør registreres i **pasientkortet** ditt.
  - Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om du har mottatt forebyggende behandling mot tuberkulose.
  - Dersom symptomer på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, vekttap, energitap, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen må du fortelle legen din om det straks.

### Hepatitt B

- Gi beskjed til legen din dersom du er bærer av hepatitt B-virus (HBV), dersom du har aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror du kan være utsatt for å få HBV.
  - Legen din bør teste deg for HBV. Hos personer som er bærere av HBV kan Humira forårsake at viruset blir aktivt igjen.
  - I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis du tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV være livstruende.

### Operasjon og inngrep i tennene

- Dersom du skal opereres eller ha inngrep i tennene skal du si fra til legen din at du bruker Humira. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Humira midlertidig.

### Demyeliniserende sykdom

- Dersom du har eller utvikler en demyeliniserende sykdom (en sykdom som påvirker det isolerende laget rundt nervene, som multipel sklerose), vil legen avgjøre om du kan bruke Humira. Gi beskjed til legen umiddelbart dersom du opplever symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller ben eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.

### Vaksinasjoner

- Enkelte vaksiner kan forårsake infeksjoner og bør ikke tas under behandling med Humira.
  - Spør legen din før du får vaksiner.
  - Det anbefales at barn, hvis mulig, vaksineres som planlagt i henhold til alderen før behandling med Humira startes.
  - Dersom du ble behandlet med Humira under graviditet, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en slik infeksjon inntil omtrent fem måneder etter siste dose Humira som du mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller ditt spedbarns leger og annet helsepersonell at du brukte Humira under graviditeten, slik at de kan vurdere når barnet ditt burde vaksineres.



### Hjertesvikt

- Dersom du har lett hjertesvikt og blir behandlet med Humira, må status for din hjertesvikt overvåkes nøye av legen. Det er viktig å fortelle legen din om du har hatt eller har en alvorlig hjertetilstand. Dersom du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (f.eks. tungpustethet, hovne føtter) skal du kontakte legen din umiddelbart. Legen din vil avgjøre om du skal fortsette med Humira.

### Feber, blåmerker, blødning eller blekhet

- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok av de blodlegemene som forhindrer infeksjoner eller stopper blødninger. Legen din kan bestemme at behandlingen må avbrytes. Kontakt lege snarest hvis du får feber som ikke forsvinner, får blåmerker eller blør svært lett eller ser svært blek ut.

### Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og voksne som får Humira eller andre TNF-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 du tar Humira, 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 Humira. Noen av disse pasientene ble også behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin.
  - Fortell legen din dersom du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin sammen med Humira.
  - Tilfeller av ikke-melanom hudkreft har blitt sett hos pasienter som får Humira.
  - Fortell legen din hvis nye hudlesjoner (unormale forandringer på huden) viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende hudlesjoner forandrer seg.
- Andre krefttyper enn lymfomer er sett hos pasienter som hadde en bestemt type lungesykdom kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og som fikk behandling med andre TNF-blokkere. Dersom du har KOLS, eller er storøyker, skal du snakke med legen din om behandling med en TNF-blokker passer for deg.

### Autoimmune sykdommer

- I sjeldne tilfeller kan behandling med Humira føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

### **Barn og ungdom**

- Vaksinasjoner: hvis mulig, bør barnet ditt være oppdatert i henhold til alle vaksinasjoner før Humira brukes.

### **Andre legemidler og Humira**

Snakk med legen din eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du må ikke ta Humira sammen med legemidler som inneholder de følgende virkestoffene på grunn av økt risiko for alvorlig infeksjon:

- anakinra
- abatacept.

Humira kan tas sammen med:

- metotreksat
- visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske midler (f.eks. sulfasalasin, hydroksyklorokin, leflunomid og gullpreparater til injeksjon)
- steroider eller smertestillende midler, deriblant ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Hvis du har spørsmål, kontakt legen din.

### **Graviditet og amming**

- Du bør vurdere å bruke sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette bruken i minst 5 måneder etter siste behandling med Humira.
- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Humira 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 Humira under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått Humira.
- Humira kan brukes under amming.
- Dersom du bruker Humira under graviditet, kan spedbarnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet ditt og annet helsepersonell om din bruk av Humira under graviditeten før spedbarnet vaksineres. For mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler».

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Humira kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet og synsforstyrrelse kan oppstå etter injeksjon av Humira.

## **3. Hvordan du bruker Humira**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apotek har fortalt deg. Kontakt legen din eller apotek hvis du er usikker.

Anbefalte doser med Humira for hvert godkjent bruksområde er vist i tabellen under. Legen din kan forskrive en annen styrke av Humira dersom du trenger en annen dose.

| <b>Revmatoid artritt, psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom eller aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt</b> |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                                                                                                                       | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b> | <b>Merknader</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Voksne                                                                                                                                              | 40 mg annenhver uke                      | <p>Ved revmatoid artritt fortsetter behandlingen med metotreksat mens du bruker Humira. Hvis legen din bestemmer at metotreksat ikke er egnet, kan Humira gis alene.</p> <p>Hvis du har revmatoid artritt og ikke får behandling med metotreksat mens du behandles med Humira, kan legen din bestemme å gi deg 40 mg Humira hver uke eller 80 mg annenhver uke.</p> |

| <b>Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt</b>            |                                          |                  |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                              | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b> | <b>Merknader</b> |
| Barn, ungdom og voksne over 2 år som veier 30 kg eller mer | 40 mg annenhver uke                      | Ikke aktuelt     |
| Barn og ungdom over 2 år som veier 10 kg til under 30 kg   | 20 mg annenhver uke                      | Ikke aktuelt     |

| <b>Entesittrelatert artritt</b>                            |                                          |                  |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                              | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b> | <b>Merknader</b> |
| Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 30 kg eller mer | 40 mg annenhver uke                      | Ikke aktuelt     |
| Barn og ungdom over 6 år som veier 15 kg til under 30 kg   | 20 mg annenhver uke                      | Ikke aktuelt     |

| <b>Plakkpsoriasis</b>                                          |                                                                                                                                     |                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                                  | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b>                                                                                            | <b>Merknader</b>                                                                                                   |
| Voksne                                                         | Første dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke etter den første dosen. | Dersom du har en utilstrekkelig respons kan legen din øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. |
| Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer       | Første dose på 40 mg, etterfulgt av 40 mg en uke senere.<br><br>Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.                        | Ikke aktuelt                                                                                                       |
| Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg | Første dose på 20 mg, etterfulgt av 20 mg en uke senere.<br><br>Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.                        | Ikke aktuelt                                                                                                       |

| <b>Hidrosadenitt</b>                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                     | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Merknader</b>                                                                                                                                                                                                                   |
| Voksne                                            | Første dose på 160 mg (fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av en 80 mg dose (to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Etter ytterligere to uker, fortsetter du med en dose på 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke, som forskrevet av legen din. | Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.                                                                                                                                                      |
| Ungdom fra 12 til 17 år som veier 30 kg eller mer | Første dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra en uke senere.                                                                                                                                                                                                                   | Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom du har utilstrekkelig respons på 40 mg Humira annenhver uke.<br><br>Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene. |

| <b>Crohns sykdom</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                            |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                              | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Merknader</b>                                                           |
| Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 40 kg eller mer | Første dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.<br><br>Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en første dose på 160 mg (fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere.<br><br>Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke. | Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. |
| Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg       | Første dose på 40 mg, etterfulgt av 20 mg to uker senere.<br><br>Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en første dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.<br><br>Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.                                                                                                                              | Legen din kan øke doseringsfrekvensen til 20 mg hver uke.                  |

| <b>Ulcerøs kolitt</b>                             |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                            |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                     | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b>                                                                                                                                                                                                   | <b>Merknader</b>                                                           |
| Voksne                                            | Første dose på 160 mg (fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere.<br><br>Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke. | Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. |
| Barn og ungdom fra 6 år som veier under 40 kg     | Første dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg (én 40 mg injeksjon) to uker senere.<br><br>Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.                                                                        | Du bør fortsette å ta den vanlige dosen av Humira selv etter fylte 18 år.  |
| Barn og ungdom fra 6 år som veier 40 kg eller mer | Første dose på 160 mg (fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere.<br><br>Deretter er vanlig dose 80 mg annenhver uke. | Du bør fortsette å ta den vanlige dosen av Humira selv etter fylte 18 år.  |

| <b>Ikke-infeksiøs uveitt</b>                   |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                  | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b>                                                                                            | <b>Merknader</b>                                                                                                                                                                 |
| Voksne                                         | Første dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter én uke etter den første dosen. | Behandling med kortikosteroider eller andre legemidler som påvirker immunsystemet kan fortsette under behandling med Humira. Humira kan også gis alene.                          |
| Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg | 20 mg annenhver uke                                                                                                                 | Legen din kan forskrive en startdose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen på 20 mg annenhver uke. Det anbefales å bruke Humira sammen med metotreksat. |
| Barn og ungdom over 2 år som veier minst 30 kg | 40 mg annenhver uke                                                                                                                 | Legen din 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 Humira sammen med metotreksat. |

## **Metode og administrasjonsmåte**

Humira administreres (gis) ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

**Detaljerte instruksjoner om hvordan du injiserer Humira finnes i avsnitt 7 «Hvordan du injiserer Humira».**

### **Dersom du tar for mye av Humira**

Dersom du ved et uhell injiserer Humira oftere enn legen din har forskrevet, oppsøk legen din eller farmasøyt på apotek og fortell dem at du har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen til legemidlet, selv om den er tom.

### **Dersom du har glemt å ta Humira**

Dersom du har glemt å ta Humira, 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 Humira**

Beslutningen om å avbryte behandling med Humira bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake hvis du slutter å bruke Humira.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er milde til moderate. Noen kan imidlertid være alvorlige og kreve behandling. Bivirkninger kan oppstå i minst 4 måneder etter siste injeksjon med Humira.

### **Gi beskjed til legen din umiddelbart dersom du merker noe av det følgende**

- alvorlig utslett, elveblest eller andre tegn på allergisk reaksjon
- hovent ansikt, hender, føtter
- puste-, svelgebesvær
- kortpustethet i forbindelse med fysisk aktivitet eller når man ligger ned, eller hevelse i føttene

### **Gi beskjed til legen din så raskt som mulig dersom du merker noe av dette**

- tegn på infeksjoner, som feber, uvelhet, sår, tannproblemer, svie ved vannlating
- følelse av svakhet eller tretthet
- hoste
- prikking
- nummenhet
- dobbeltsyn
- svakhet i armer eller bein
- en kul eller åpent sår som ikke gror
- tegn og symptomer på blodsykdommer som f.eks. vedvarende feber, blåmerker, blødninger, blekhet

Symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkningene nedenfor, som er sett med Humira.

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødme eller kløe)
- luftveisinfeksjon (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, lungebetennelse)
- hodepine
- smerter i buken
- kvalme og oppkast
- utslett
- smerter i muskler og skjelett

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa)
- mageinfeksjon (inkludert gastroenteritt)
- hudinfeksjon (inkludert cellulitt (betennelse med hevelse og ømhet i bindevev) og helvetesild)
- øreinfeksjon
- munninfeksjon (inkludert tanninfeksjoner og forkjølelsessår)
- infeksjoner i forplantningskanal
- urinveisinfeksjon
- soppinfeksjon
- leddinfeksjoner
- godartede tumorer
- hudkreft
- allergiske reaksjoner (inkludert sesongallergi)
- dehydrering
- humørsvingninger (inkludert depresjon)
- angst
- søvnvansker
- sanseforstyrrelser som kribling, prikking eller nummenhet
- migrene
- kompresjon av nerverot (inkludert smerter i korsryggen og i beina)
- synsforstyrrelser
- øyeinfeksjon
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye
- følelse av svimmelhet eller av å spinne
- følelse av at hjertet slår raskt
- høyt blodtrykk
- rødme
- blodansamling utenfor blodårer (hematom)
- hoste
- astma
- kortpusthet
- mageblødning
- dyspepsi (forstyrrelser i øvre mage-tarm-kanal, dårlig fordøyelse, oppblåsthet, halsbrann)
- sure oppstøt
- Sjøgrens syndrom (inkludert tørre øyne og munn)
- kløe
- kløende utslett
- blåmerke
- hudbetennelse (som eksem)
- brekking av fingernegl og tånegl
- økt svette
- hårtap
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis

- muskelkramper
- blod i urin
- nyreproblemer
- brystmerter
- ødem (hevelse)
- feber
- reduksjon i blodplater som øker risiko 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 sykdommer (inkludert hjernehinnebetennelse)
- øyebetennelser
- bakterieinfeksjoner
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen)
- kreft
- kreft som påvirker lymfesystemet
- melanom
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som sarkoidose)
- vaskulitt (betennelse i blodårene)
- skjelving
- nevropati (forstyrrelser av nerver)
- slag
- hørseltap, øresus
- følelse av at hjertet slår uregelmessig
- hjerteproblemer som forårsaker andpustenhet eller hevelse i ankler
- hjerteinfarkt
- en utposning på veggen av en stor pulsåre, betennelse og blodpropp i en blodåre, blokade av et blodkar
- lungesykdom som forårsaker andpustenhet (inkludert betennelse)
- lungeemboli (blodpropp i en blodåre i lungene)
- pleuravæske (unormal samling av væske i lungesekken)
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg
- svelgeproblemer
- opphovnet ansikt
- betennelse i galleblæren, gallestein
- fettlever
- 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 benmarg)
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk
- multipel sklerose



- nerveforstyrrelser (som betennelse på øyenervene og Guillain-Barré syndrom som kan forårsake muskelsvakhet, unormale sanseinntrykk, prikking i armene og overkroppen)
- hjertet slutter å pumpe
- lungefibrose (arrdannelse i lungene)
- hull på tarmen (perforasjon)
- hepatitt
- reaktivering av hepatitt B
- autoimmun hepatitt (leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunforsvar)
- betennelse i blodkarene i huden
- Stevens-Johnson syndrom (tidlige symptomer inkludert diffus følelse av ubehag og tretthet, feber, hodepine og utslett)
- ansiktsødem (opphovnet ansikt) i forbindelse med allergiske reaksjoner
- erythema multiforme (hudutslett med inflammasjon)
- lupuslignende syndrom
- angioødem (lokalisert opphovning av huden)
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett)

**Ikke kjent** (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig)
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft)
- Kaposi sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 8. Kaposi sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden
- leversvikt
- forverring av en tilstand kalt dermatomyositt (forekommer som hudutslett ledsaget med muskelsvakhet)
- vektøkning (for de fleste pasientene var vektøkningen liten)

Noen bivirkninger som er observert med Humira har ikke symptomer og kan bare vises gjennom blodprøver. Disse er:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for røde blodlegemer
- forhøyede lipider i blod
- forhøyede leverenzymer

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- høye blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for blodplater
- forhøyet urinsyre i blod
- unormale blodverdier for natrium
- lave blodverdier for kalsium
- lave blodverdier for fosfat
- høyt blodsukker
- høye blodverdier for laktatdehydrogenase
- tilstedeværelse av autoantistoffer i blod
- lavt kaliumnivå i blodet

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve)

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og antall plater

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt legen din eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også 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 Humira**

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten/blisteret/esken etter EXP.

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 (for eksempel når du er på reise) kan en enkelt Humira ferdigfylt sprøyte oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) for en periode på maksimum 14 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur **må sprøyten brukes innen 14 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet.

Du bør notere datoen når sprøyten først tas ut fra kjøleskapet, og datoen for når den burde bli kastet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør 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 Humira**

Virkestoffet er adalimumab.

Hjelpestoffer er mannitol, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

#### **Hvordan Humira ferdigfylt sprøyte ser ut og innholdet i pakningen**

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte er tilgjengelig som steril oppløsning av 40 mg adalimumab oppløst i 0,4 ml oppløsning.

Humira ferdigfylt sprøyte er en glasssprøyte som inneholder oppløsning av adalimumab. Hver pakke inneholder 1, 2, 4, eller 6 ferdigfylte sprøyter for pasientbruk sammen med henholdsvis 1, 2, 4, eller 6 injeksjonstørk.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Humira kan være tilgjengelig som hetteglass, ferdigfylt sprøyte og/eller ferdigfylt penn.

## **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

## **Tilvirker**

AbbVie Biotechnology GmbH  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

### **България**

АбВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

### **Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 10 477811

### **Česká republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +420 233 098 111

### **Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

### **Danmark**

AbbVie A/S  
Tlf: +45 72 30-20-28

### **Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
Tel: +356 21220174

### **Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

### **Nederland**

AbbVie B.V.  
Tel: +31 (0)88 322 2843

### **Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

### **Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

### **Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 214 4165 555

### **Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

### **España**

AbbVie Spain, S.L.U.  
Tel: +34 91 384 09 10

### **Polska**

AbbVie Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 372 78 00

### **France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

### **Portugal**

AbbVie, Lda.  
Tel: +351 (0)21 1908400

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.  
Tel + 385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.  
Tel: +39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ.: +357 22 34 74 40

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**România**

AbbVie S.R.L.  
Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

**Sverige**

AbbVie AB  
Tel: +46 (0)8 684 44 600

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

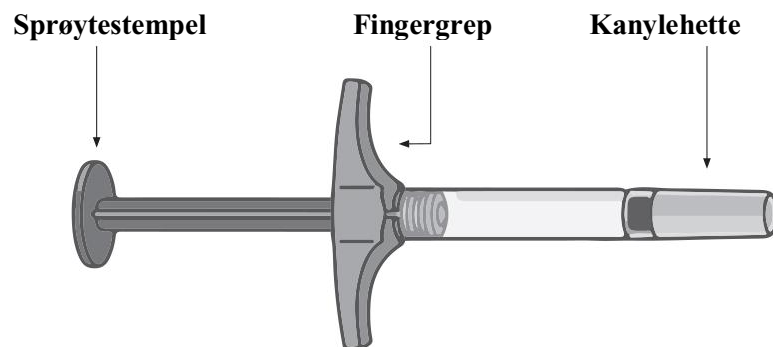
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

**For å lytte til eller be om en kopi av dette pakningsvedlegget i <blindeskrift>, <større skrift> eller <lydfil> kan du kontakte den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.**

**7. Hvordan du injiserer Humira**

- Følgende instruksjoner forklarer hvordan du skal sette Humira subkutan (under huden) på deg selv ved bruk av den ferdigfylte sprøyten. Les først instruksjonene nøye og følg dem deretter steg for steg.
- Legen din, sykepleier eller farmasøyt på apotek vil forklare deg hvordan du skal injisere på deg selv.
- Ikke forsøk å injisere på deg selv før du er sikker på at du forstår hvordan du skal forberede og sette injeksjonen.
- Etter nødvendig opplæring kan du sette injeksjonen selv, eller en annen person, f.eks. et familiemedlem eller en venn kan sette den.
- Bruk kun hver ferdigfylt sprøyte til én injeksjon.

## Humira ferdigfylt sprøyte



### Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten og ring legen din eller apotek dersom

- oppløsningen er uklar, misfarget eller har flak eller partikler i seg
- utløpsdato (EXP) har passert
- oppløsningen har vært frosset eller har vært oppbevart i direkte sollys
- den ferdigfylte sprøyten har falt på gulvet eller har knust

### Ikke fjern kanylehetten før rett før du skal sette en injeksjon. Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### STEG 1

Ta Humira ut av kjøleskapet.

La Humira ligge ved romtemperatur i **15 til 30 minutter** før du setter injeksjonen.

- **Ikke** fjern kanylehetten mens du tillater Humira å oppnå romtemperatur
- **Ikke** varm opp Humira på noen annen måte. F.eks. **ikke** varm den opp i en mikrobølgeovn eller i varmt vann

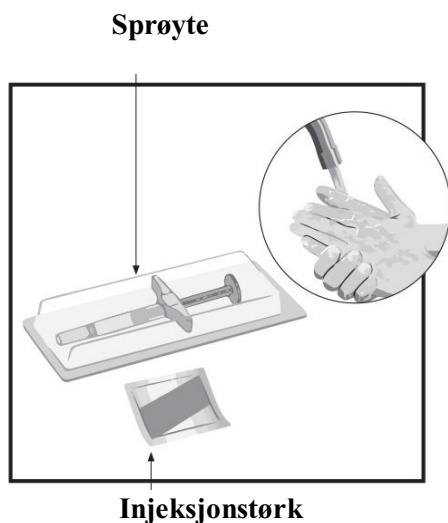
#### STEG 2

Sjekk utløpsdatoen (EXP). **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom utløpsdatoen (EXP) har passert.

Legg følgende deler på en ren, flat overflate

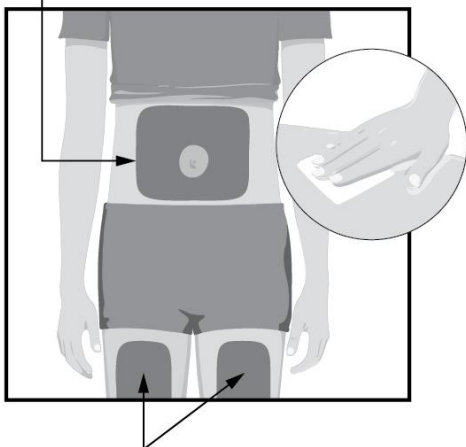
- 1 ferdigfylt sprøyte for engangsbruk og
- 1 injeksjonstørk

Vask og tørk hendene dine.



### STEG 3

#### Injeksjonsområder



#### Injeksjonsområder

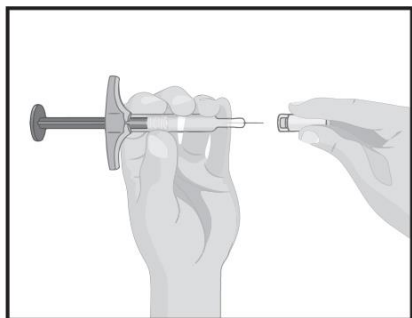
Velg et injeksjonssted:

- På framsiden av lårene dine eller
- Magen din, minst 5 cm fra navlen din
- Minst 3 cm fra ditt forrige injeksjonssted

Bruk det vedlagte injeksjonstørket og tørk injeksjonsstedet med ringbevegelser.

- **Ikke** sett en injeksjon gjennom klær
- **Ikke** sett en injeksjon i hud som er sår, rødlig, hard, har blåmerker, arr, strekkmerker eller områder med plakkpsoriasis

### STEG 4



Hold den ferdigfylte sprøyten i en hånd.

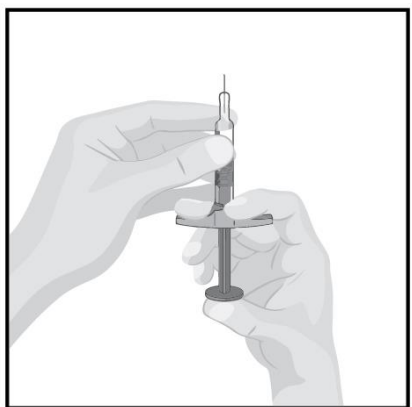
Sjekk oppløsningen i den ferdigfylte sprøyten.

- Pass på at oppløsningen er klar og fargeløs
- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom oppløsningen er uklar eller har partikler i seg
- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom den har falt i gulvet eller har knust

Dra forsiktig kanylehetten rett av med den andre hånden. Kast kanylehetten. Ikke sett kanylehetten tilbake på plass igjen.

- **Ikke** ta på kanylen med fingrene dine eller la kanylen komme borti noe

### STEG 5



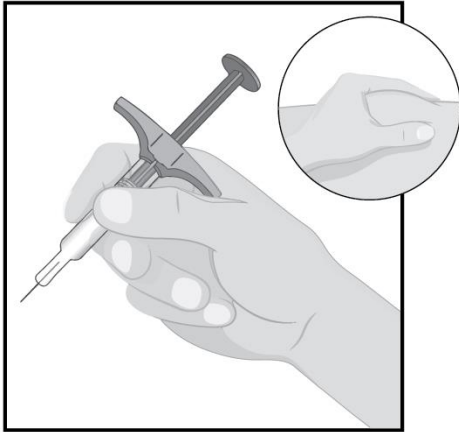
Hold den ferdigfylte sprøyten med kanylen pekende oppover.

- Hold den ferdigfylte sprøyten i øyehøyde med den ene hånden slik at du kan se luftrommet i den ferdigfylte sprøyten

Press sakte sprøytestemplet inn for å dytte luften ut gjennom kanylen.

- Det er normalt å se en dråpe av oppløsningen på enden av kanylen

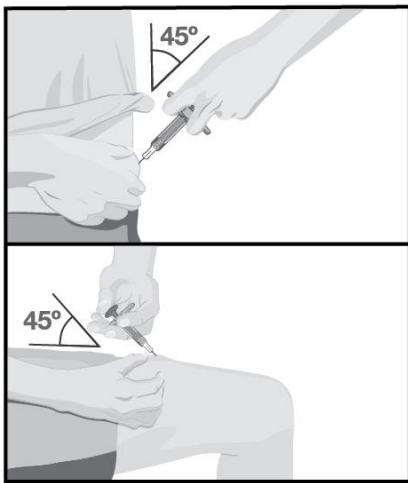
### STEG 6



Hold den ferdigfylte sprøyten i den ene hånden mellom tommel og pekefinger, som du holder en blyant.

Klem huden på injeksjonsstedet ditt med den andre hånden for å fremheve området og hold godt fast i den.

### STEG 7

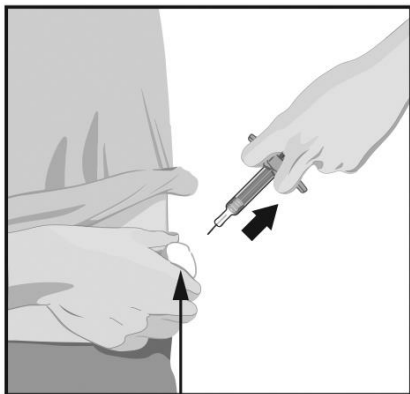


Sett kanylen helt inn i huden i en 45-graders vinkel med en rask, kortvarig bevegelse.

- Når kanylen er inne slipper du taket i huden som du holder

Press sakte sprøytestemplet helt inn til hele oppløsningen er injisert og den ferdigfylte sprøyten er tom.

### STEG 8



**Bomullsdott**

Når injeksjonen er ferdig drar du kanylen sakte ut av huden samtidig som du holder den ferdigfylte sprøyten i samme vinkel.

Etter endt injeksjon, plasser en bomullsdott eller gasbind på huden over injeksjonsstedet.

- **Ikke** gni
- Litt blødning ved injeksjonsstedet er normalt

## STEG 9

Kast den brukte ferdigfylte sprøyten i en spesiell avfallsbeholder slik du har fått beskjed om fra legen din, sykepleier eller apotek. Sett **aldri** kanyleheten tilbake på en kanyle.

- **Ikke** resirkuler eller kast den ferdigfylte sprøyten i vanlig husholdningsavfall
- Oppbevar **alltid** den ferdigfylte sprøyten og den spesielle avfallsbeholderen utilgjengelig for barn

Kanyleheten, injeksjonstørk, bomullsdott eller gasbind, blister og kartong kan kastes i husholdningsavfallet ditt.



## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Humira 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 begynner å bruke Humira og under behandling med Humira. Ha dette **pasientkortet** på deg.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt legen din 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 Humira er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Humira
3. Hvordan du bruker Humira
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Humira
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Hvordan du injiserer Humira

#### **1. Hva Humira er og hva det brukes mot**

Humira inneholder virkestoffet adalimumab.

Humira brukes til å behandle

- Revmatoid artritt
- Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt
- Entesittrelatert artritt
- Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)
- Aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt
- Psoriasisartritt
- Plakkpsoriasis
- Hidrosadenitt
- Crohns sykdom
- Ulcerøs kolitt
- Ikke-infeksiøs uveitt

Virkestoffet i Humira, 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 $\alpha$ ), som er involvert i immunforsvaret. Ved betennelsessykdommene ovenfor foreligger det i økte nivåer. Ved å feste seg til TNF $\alpha$ , senker Humira betennelsesprosessen ved disse tilstandene.

#### **Revmatoid artritt**

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Humira brukes til å behandle moderat til alvorlig revmatoid artritt hos voksne. Det kan hende du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

Humira kan også brukes til å behandle alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt uten tidligere behandling med metotreksat.

Humira kan bremse skadevirkningene i leddene forårsaket av betennelsessykdommen og kan hjelpe leddene med å bevege seg mer fritt.

Legen din vil bestemme om Humira skal tas sammen med metotreksat eller gis alene.

### **Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt**

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Humira brukes til å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos pasienter over 2 år. Det kan hende du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

Legen din vil bestemme om Humira skal tas sammen med metotreksat eller gis alene.

### **Entesittrelatert artritt**

Entesittrelatert artritt er en betennelsessykdom i leddene og de steder hvor sener er festet til benet.

Humira brukes til å behandle entesittrelatert artritt hos pasienter over 6 år. Det kan hende du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

### **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.

Humira brukes til å behandle alvorlig Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt hos voksne. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

### **Psoriasisartritt**

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene vanligvis assosiert med psoriasis.

Humira brukes til å behandle psoriasisartritt hos voksne. Humira kan bremse skadevirkningene i leddene forårsaket av sykdommen og kan hjelpe leddene med å bevege seg mer fritt. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

### **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.

Humira brukes til å behandle

- moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos voksne og
- 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.

### **Hidrosadenitt**

Hidrosadenitt (også kalt svettekjertelbetennelse) er en kronisk og ofte smertefull betennelsessykdom i huden. Symptomer kan være ømme knuter (klumper) og byller (abcesser) som kan lekke puss. Som oftest påvirkes spesifikke områder av huden, som f.eks. under brystene, i armhulene, innsiden av lårene, lysken og rumpe. Arrdannelse kan også forekomme i berørte områder.

Humira brukes til å behandle

- moderat til alvorlig hidrosadenitt hos voksne og
- moderat til alvorlig hidrosadenitt hos ungdom fra 12 til 17 år.

Humira kan redusere antall knuter og byller forårsaket av sykdommen, og smerten som ofte er forbundet med sykdommen. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

### **Crohns sykdom**

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i fordøyelseskanalen.

Humira brukes til å behandle

- moderat til alvorlig Crohns sykdom hos voksne og
- moderat til alvorlig Crohns sykdom hos barn og ungdom fra 6 til 17 år

Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

### **Ulcerøs kolitt**

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tykktarmen.

Humira brukes til å behandle

- moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos voksne og
- moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos barn og ungdom fra 6 til 17 år

Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

### **Ikke-infeksiøs uveitt**

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet.

Humira brukes til å behandle

- voksne med ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker bakre del av øyet
- barn over 2 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker fremre del av øyet (regnbuehinnebetennelse)

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). Humira virker ved å redusere denne betennelsen.

Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

## **2. Hva du må vite før du bruker Humira**

### **Bruk ikke Humira:**

- Dersom du er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du har aktiv tuberkulose eller andre alvorlige infeksjoner (se «Advarsler og forsiktighetsregler»). Det er viktig at du informerer legen din om du har symptomer på infeksjon, som f.eks. feber, sår, tretthet, problemer med tennene.
- Dersom du har moderat til alvorlig hjertesvikt. Det er viktig at du forteller legen din hvis du har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med legen din eller apotek før Humira brukes.

#### Allergiske reaksjoner

- Dersom du får allergiske reaksjoner med symptomer som tetthet eller piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å injisere Humira, men kontakte legen din umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.

#### Infeksjoner

- Dersom du har en infeksjon, inkludert langtidsinfeksjon eller en infeksjon i én del av kroppen (f.eks. leggsår) må du snakke med legen din før du begynner å bruke Humira. Kontakt legen din hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Humira. Denne risikoen kan være større hvis du har problemer med din lungefunksjon. Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer:
  - tuberkulose
  - infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterier
  - alvorlige infeksjoner i blodet (blodforgiftning)

I sjeldne tilfeller kan disse infeksjonene være livstruende. Det er viktig å fortelle legen din om eventuelle symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Humira en stund.

- Gi beskjed til legen din om du bor eller reiser i områder hvor soppinfeksjoner (f.eks. histoplasmose, koksidioidomykose eller blastomykose) er veldig vanlig.
- Gi beskjed til legen din om du har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.
- Hvis du er over 65 år kan du være mer mottagelig for infeksjoner mens du blir behandlet med Humira. Du og legen din bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens du blir behandlet med Humira. Det er viktig at du forteller legen din dersom du får symptomer på infeksjoner, f.eks. feber, sår, tretthet eller tannproblemer.

### Tuberkulose

- Det er veldig viktig at du forteller legen din om du noensinne har hatt tuberkulose, eller om du har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Bruk ikke Humira hvis du har tuberkulose.
  - Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med Humira, kommer legen din til å undersøke om du har tegn eller symptomer på tuberkulose før Humira-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk vurdering som vil inkludere din sykdomshistorie og passende screeningtester (f.eks. røntgenbilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene bør registreres i **pasientkortet** ditt.
  - Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om du har mottatt forebyggende behandling mot tuberkulose.
  - Dersom symptomer på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, vekttap, energitap, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen må du fortelle legen din om det straks.

### Hepatitt B

- Gi beskjed til legen din dersom du er bærer av hepatitt B-virus (HBV), dersom du har aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror du kan være utsatt for å få HBV.
  - Legen din bør teste deg for HBV. Hos personer som er bærere av HBV kan Humira forårsake at viruset blir aktivt igjen.
  - I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis du tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV være livstruende.

### Operasjon og inngrep i tennene

- Dersom du skal opereres eller ha inngrep i tennene skal du si fra til legen din at du bruker Humira. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Humira midlertidig.

### Demyeliniserende sykdom

- Dersom du har eller utvikler en demyeliniserende sykdom (en sykdom som påvirker det isolerende laget rundt nervene, som multipel sklerose), vil legen avgjøre om du kan bruke Humira. Gi beskjed til legen umiddelbart dersom du opplever symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller ben eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.

### Vaksinasjoner

- Enkelte vaksiner kan forårsake infeksjoner og bør ikke tas under behandling med Humira.
  - Spør legen din før du får vaksiner.
  - Det anbefales at barn, hvis mulig, vaksineres som planlagt i henhold til alderen før behandling med Humira startes.
  - Dersom du ble behandlet med Humira under graviditet, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en slik infeksjon inntil omtrent fem måneder etter siste dose Humira som du mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller ditt spedbarns leger og annet helsepersonell at du brukte Humira under graviditeten, slik at de kan vurdere når barnet ditt burde vaksineres.

### Hjertesvikt

- Dersom du har lett hjertesvikt og blir behandlet med Humira, må status for din hjertesvikt overvåkes nøye av legen. Det er viktig å fortelle legen din om du har hatt eller har en alvorlig hjertetilstand. Dersom du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (f.eks. tungpustethet, hovne føtter) skal du kontakte legen din umiddelbart. Legen din vil avgjøre om du skal fortsette med Humira.

### Feber, blåmerker, blødning eller blekhet

- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok av de blodlegemene som forhindrer infeksjoner eller stopper blødninger. Legen din kan bestemme at behandlingen må avbrytes. Kontakt lege snarest hvis du får feber som ikke forsvinner, får blåmerker eller blør svært lett eller ser svært blek ut.

### Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og voksne som får Humira eller andre TNF-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 du tar Humira, 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 Humira. Noen av disse pasientene ble også behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin.
  - Fortell legen din dersom du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin sammen med Humira.
  - Tilfeller av ikke-melanom hudkreft har blitt sett hos pasienter som får Humira.
  - Fortell legen din hvis nye hudlesjoner (unormale forandringer på huden) viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende hudlesjoner forandrer seg.
- Andre krefttyper enn lymfomer er sett hos pasienter som hadde en bestemt type lungesykdom kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og som fikk behandling med andre TNF-blokkere. Dersom du har KOLS, eller er storrøyker, skal du snakke med legen din om behandling med en TNF-blokker passer for deg.

### Autoimmune sykdommer

- I sjeldne tilfeller kan behandling med Humira føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

### **Barn og ungdom**

- Vaksinasjoner: hvis mulig, bør barnet ditt være oppdatert i henhold til alle vaksinasjoner før Humira brukes.

### **Andre legemidler og Humira**

Snakk med legen din eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du må ikke ta Humira sammen med legemidler som inneholder de følgende virkestoffene på grunn av økt risiko for alvorlig infeksjon:

- anakinra
- abatacept.

Humira kan tas sammen med:

- metotreksat
- visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske midler (f.eks. sulfasalasin, hydroksyklorokin, leflunomid og gullpreparater til injeksjon)
- steroider eller smertestillende midler, deriblant ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Hvis du har spørsmål, kontakt legen din.

### **Graviditet og amming**

- Du bør vurdere å bruke sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette bruken i minst 5 måneder etter siste behandling med Humira.
- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Humira 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 Humira under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått Humira.
- Humira kan brukes under amming.
- Dersom du bruker Humira under graviditet, kan spedbarnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet ditt og annet helsepersonell om din bruk av Humira under graviditeten før spedbarnet vaksineres. For mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler».

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Humira kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet og synsforstyrrelse kan oppstå etter injeksjon av Humira.

## **3. Hvordan du bruker Humira**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apotek har fortalt deg. Kontakt legen din eller apotek hvis du er usikker.

Anbefalte doser med Humira for hvert godkjent bruksområde er vist i tabellen under. Legen din kan forskrive en annen styrke av Humira dersom du trenger en annen dose.

| <b>Revmatoid artritt, psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom eller aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt</b> |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                                                                                                                       | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b> | <b>Merknader</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Voksne                                                                                                                                              | 40 mg annenhver uke                      | <p>Ved revmatoid artritt fortsetter behandlingen med metotreksat mens du bruker Humira. Hvis legen din bestemmer at metotreksat ikke er egnet, kan Humira gis alene.</p> <p>Hvis du har revmatoid artritt og ikke får behandling med metotreksat mens du behandles med Humira, kan legen din bestemme å gi deg 40 mg Humira hver uke eller 80 mg annenhver uke.</p> |

| <b>Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt</b>            |                                          |                  |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                              | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b> | <b>Merknader</b> |
| Barn, ungdom og voksne over 2 år som veier 30 kg eller mer | 40 mg annenhver uke                      | Ikke aktuelt     |
| Barn og ungdom over 2 år som veier 10 kg til under 30 kg   | 20 mg annenhver uke                      | Ikke aktuelt     |

| <b>Entesittrelatert artritt</b>                            |                                          |                  |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                              | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b> | <b>Merknader</b> |
| Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 30 kg eller mer | 40 mg annenhver uke                      | Ikke aktuelt     |
| Barn og ungdom over 6 år som veier 15 kg til under 30 kg   | 20 mg annenhver uke                      | Ikke aktuelt     |

| <b>Plakkpsoriasis</b>                                          |                                                                                                                                     |                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                                  | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b>                                                                                            | <b>Merknader</b>                                                                                                   |
| Voksne                                                         | Første dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke etter den første dosen. | Dersom du har en utilstrekkelig respons kan legen din øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. |
| Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer       | Første dose på 40 mg, etterfulgt av 40 mg en uke senere.<br><br>Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.                        | Ikke aktuelt                                                                                                       |
| Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg | Første dose på 20 mg, etterfulgt av 20 mg en uke senere.<br><br>Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.                        | Ikke aktuelt                                                                                                       |



| <b>Hidrosadenitt</b>                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                     | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Merknader</b>                                                                                                                                                                                                                   |
| Voksne                                            | Første dose på 160 mg (fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av en 80 mg dose (to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Etter ytterligere to uker, fortsetter du med en dose på 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke, som forskrevet av legen din. | Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.                                                                                                                                                      |
| Ungdom fra 12 til 17 år som veier 30 kg eller mer | Første dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra en uke senere.                                                                                                                                                                                                                   | Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom du har utilstrekkelig respons på 40 mg Humira annenhver uke.<br><br>Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene. |

| <b>Crohns sykdom</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                            |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                              | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Merknader</b>                                                           |
| Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 40 kg eller mer | Første dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.<br><br>Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en første dose på 160 mg (fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere.<br><br>Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke. | Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. |
| Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg       | Første dose på 40 mg, etterfulgt av 20 mg to uker senere.<br><br>Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en første dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.<br><br>Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.                                                                                                                              | Legen din kan øke doseringsfrekvensen til 20 mg hver uke.                  |

| <b>Ulcerøs kolitt</b>                             |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                            |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                     | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b>                                                                                                                                                                                                   | <b>Merknader</b>                                                           |
| Voksne                                            | Første dose på 160 mg (fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere.<br><br>Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke. | Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. |
| Barn og ungdom fra 6 år som veier under 40 kg     | Første dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg (én 40 mg injeksjon) to uker senere.<br><br>Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.                                                                        | Du bør fortsette å ta den vanlige dosen av Humira selv etter fylte 18 år.  |
| Barn og ungdom fra 6 år som veier 40 kg eller mer | Første dose på 160 mg (fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere.<br><br>Deretter er vanlig dose 80 mg annenhver uke. | Du bør fortsette å ta den vanlige dosen av Humira selv etter fylte 18 år.  |

| <b>Ikke-infeksiøs uveitt</b>                   |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                  | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b>                                                                                            | <b>Merknader</b>                                                                                                                                                                 |
| Voksne                                         | Første dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter én uke etter den første dosen. | Behandling med kortikosteroider eller andre legemidler som påvirker immunsystemet kan fortsette under behandling med Humira. Humira kan også gis alene.                          |
| Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg | 20 mg annenhver uke                                                                                                                 | Legen din kan forskrive en startdose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen på 20 mg annenhver uke. Det anbefales å bruke Humira sammen med metotreksat. |
| Barn og ungdom over 2 år som veier minst 30 kg | 40 mg annenhver uke                                                                                                                 | Legen din 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 Humira sammen med metotreksat. |

## **Metode og administrasjonsmåte**

Humira administreres (gis) ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

**Detaljerte instruksjoner om hvordan du injiserer Humira finnes i avsnitt 7 «Hvordan du injiserer Humira».**

### **Dersom du tar for mye av Humira**

Dersom du ved et uhell injiserer Humira oftere enn legen din har forskrevet, oppsøk legen din eller farmasøyt på apotek og fortell dem at du har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen til legemidlet, selv om den er tom.

### **Dersom du har glemt å ta Humira**

Dersom du har glemt å ta Humira, 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 Humira**

Beslutningen om å avbryte behandling med Humira bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake hvis du slutter å bruke Humira.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er milde til moderate. Noen kan imidlertid være alvorlige og kreve behandling. Bivirkninger kan oppstå i minst 4 måneder etter siste injeksjon med Humira.

### **Gi beskjed til legen din umiddelbart dersom du merker noe av det følgende**

- alvorlig utslett, elveblest eller andre tegn på allergisk reaksjon
- hovent ansikt, hender, føtter
- puste-, svelgebesvær
- kortpustethet i forbindelse med fysisk aktivitet eller når man ligger ned, eller hevelse i føttene

### **Gi beskjed til legen din så raskt som mulig dersom du merker noe av dette**

- tegn på infeksjoner, som feber, uvelhet, sår, tannproblemer, svie ved vannlating
- følelse av svakhet eller tretthet
- hoste
- prikking
- nummenhet
- dobbeltsyn
- svakhet i armer eller bein
- en kul eller åpent sår som ikke gror
- tegn og symptomer på blodsykdommer som f.eks. vedvarende feber, blåmerker, blødninger, blekhet

Symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkningene nedenfor, som er sett med Humira.

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødme eller kløe)
- luftveisinfeksjon (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, lungebetennelse)
- hodepine
- smerter i buken
- kvalme og oppkast
- utslett
- smerter i muskler og skjelett

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa)
- mageinfeksjon (inkludert gastroenteritt)
- hudinfeksjon (inkludert cellulitt (betennelse med hevelse og ømhet i bindevev) og helvetesild)
- øreinfeksjon
- munninfeksjon (inkludert tanninfeksjoner og forkjølelsessår)
- infeksjoner i forplantningskanal
- urinveisinfeksjon
- soppinfeksjon
- leddinfeksjoner
- godartede tumorer
- hudkreft
- allergiske reaksjoner (inkludert sesongallergi)
- dehydrering
- humørsvingninger (inkludert depresjon)
- angst
- søvnvansker
- sanseforstyrrelser som kribling, prikking eller nummenhet
- migrene
- kompresjon av nerverot (inkludert smerter i korsryggen og i beina)
- synsforstyrrelser
- øyeinfeksjon
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye
- følelse av svimmelhet eller av å spinne
- følelse av at hjertet slår raskt
- høyt blodtrykk
- rødme
- blodansamling utenfor blodårer (hematom)
- hoste
- astma
- kortpusthet
- mageblødning
- dyspepsi (forstyrrelser i øvre mage-tarm-kanal, dårlig fordøyelse, oppblåsthet, halsbrann)
- sure oppstøt
- Sjøgrens syndrom (inkludert tørre øyne og munn)
- kløe
- kløende utslett
- blåmerke
- hudbetennelse (som eksem)
- brekking av fingernegl og tånegl
- økt svette
- hårtap
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis

- muskelkramper
- blod i urin
- nyreproblemer
- brystmerter
- ødem (hevelse)
- feber
- reduksjon i blodplater som øker risiko 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 sykdommer (inkludert hjernehinnebetennelse)
- øyebetennelser
- bakterieinfeksjoner
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen)
- kreft
- kreft som påvirker lymfesystemet
- melanom
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som sarkoidose)
- vaskulitt (betennelse i blodårene)
- skjelving
- nevropati (forstyrrelser av nerver)
- slag
- hørseltap, øresus
- følelse av at hjertet slår uregelmessig
- hjerteproblemer som forårsaker andpustenhet eller hevelse i ankler
- hjerteinfarkt
- en utposning på veggen av en stor pulsåre, betennelse og blodpropp i en blodåre, blokade av et blodkar
- lungesykdom som forårsaker andpustenhet (inkludert betennelse)
- lungeemboli (blodpropp i en blodåre i lungene)
- pleuravæske (unormal samling av væske i lungesekken)
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg
- svelgeproblemer
- opphovnet ansikt
- betennelse i galleblæren, gallestein
- fettlever
- 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 benmarg)
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk
- multippel sklerose
- nerveforstyrrelser (som betennelse på øyenervene og Guillain-Barré syndrom som kan forårsake muskelsvakhet, unormale sanseinntrykk, prikking i armene og overkroppen)
- hjertet slutter å pumpe
- lungefibrose (arrdannelse i lungene)
- hull på tarmen (perforasjon)
- hepatitt
- reaktivering av hepatitt B
- autoimmun hepatitt (leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunforsvar)
- betennelse i blodkarene i huden
- Stevens-Johnson syndrom (tidlige symptomer inkludert diffus følelse av ubehag og tretthet, feber, hodepine og utslett)
- ansiktsødem (opphovnet ansikt) i forbindelse med allergiske reaksjoner
- erythema multiforme (hudutslett med inflammasjon)
- lupuslignende syndrom
- angioødem (lokalisert opphovning av huden)
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett)

**Ikke kjent** (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig)
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft)
- Kaposi sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 8. Kaposi sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden
- leversvikt
- forverring av en tilstand kalt dermatomyositt (forekommer som hudutslett ledsaget med muskelsvakhet)
- vektøkning (for de fleste pasientene var vektøkningen liten)

Noen bivirkninger som er observert med Humira har ikke symptomer og kan bare vises gjennom blodprøver. Disse er:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for røde blodlegemer
- forhøyede lipider i blod
- forhøyede leverenzymmer

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- høye blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for blodplater
- forhøyet urinsyre i blod
- unormale blodverdier for natrium
- lave blodverdier for kalsium
- lave blodverdier for fosfat
- høyt blodsukker
- høye blodverdier for laktatdehydrogenase
- tilstedeværelse av autoantistoffer i blod
- lavt kaliumnivå i blodet

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve)

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og antall plater

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt legen din eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Humira**

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten/blisteret/esken etter EXP.

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 Humira ferdigfylt penn oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) for en periode på maksimum 14 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur **må pennen brukes innen 14 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet.

Du bør notere datoen når pennen først tas ut fra kjøleskapet, og datoen for når den burde bli kastet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør 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 Humira**

Virkestoffet er adalimumab.

Hjelpestoffer er mannitol, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

### **Hvordan Humira ferdigfylt penn ser ut og innholdet i pakningen**

Humira 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn er tilgjengelig som steril oppløsning av 40 mg adalimumab oppløst i 0,4 ml oppløsning.

Humira ferdigfylt penn er ett grått- og plommefarget plastrør som inneholder glassprøyte med Humira. Det finnes to hetter på pennen – den ene er grå og merket med «1» og den andre er plommefarget og merket med «2». Pennen har et vindu på hver sin side. Gjennom disse vinduene kan du se Humiraoppløsningen i sprøyten.

Humira ferdigfylt penn er tilgjengelig i pakker med 1, 2, 4, eller 6 ferdigfylte penner. Pakningen med 1 ferdigfylt penn kommer med 2 injeksjonsstørk (en ekstra). For pakninger med 2, 4 og 6 ferdigfylte penner følger det med hver ferdigfylte penn 1 injeksjonsstørk. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Humira kan være tilgjengelig som hetteglass, ferdigfylt sprøyte og/eller ferdigfylt penn.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

### **Tilvirker**

AbbVie Biotechnology GmbH  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

#### **България**

АБВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

#### **Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Česká republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +420 233 098 111

#### **Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

#### **Danmark**

AbbVie A/S  
Tlf: +45 72 30-20-28

#### **Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
Tel: +356 21220174

#### **Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

#### **Nederland**

AbbVie B.V.  
Tel: +31 (0)88 322 2843

#### **Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

#### **Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

#### **Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 214 4165 555

#### **Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

#### **España**

AbbVie Spain, S.L.U.  
Tel: +34 91 384 09 10

#### **Polska**

AbbVie Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 372 78 00



**France**

AbbVie

Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.

Tel + 385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ.: +357 22 34 74 40

**Latvija**

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

**Portugal**

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

**România**

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

**Sverige**

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

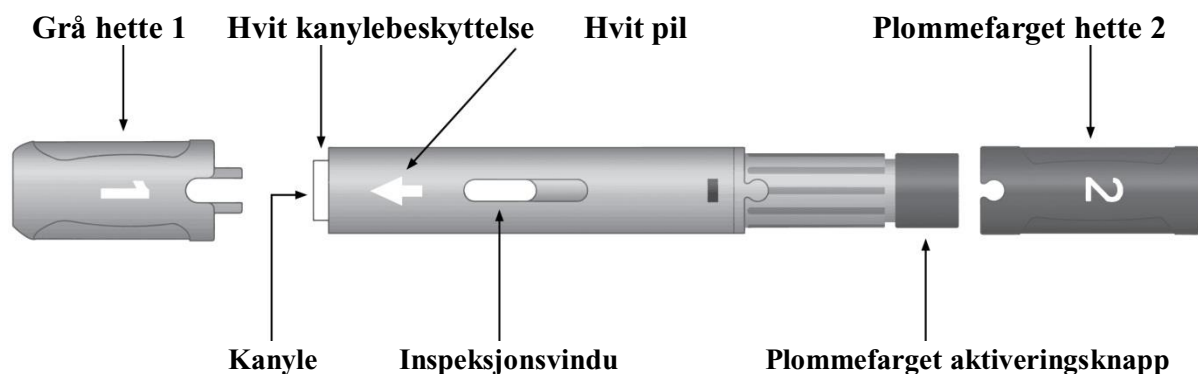
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

**For å lytte til eller be om en kopi av dette pakningsvedlegget i <blindeskrift>, <større skrift> eller <lydfil> kan du kontakte den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.**

**7. Hvordan du injiserer Humira**

- Følgende instruksjoner forklarer hvordan du skal sette en subkutan (under huden) injeksjon av Humira på deg selv ved bruk av den ferdigfylte pennen. Les først instruksjonene nøye og følg dem deretter steg for steg.
- Legen din, sykepleier eller farmasøyt på apotek vil forklare deg hvordan du skal injisere på deg selv.
- Ikke forsøk å injisere på deg selv før du er sikker på at du forstår hvordan du skal forberede og sette injeksjonen.
- Etter nødvendig opplæring kan du sette injeksjonen selv, eller en annen person, f.eks. et familiemedlem eller en venn kan sette den.
- Bruk kun hver ferdigfylt penn til én injeksjon.

## Humira ferdigfylt penn



### Ikke bruk den ferdigfylte pennen og ring legen din eller apotek dersom

- oppløsningen er uklar, misfarget eller har flak eller partikler i seg
- utløpsdato (EXP) har passert
- oppløsningen har vært frosset eller har vært oppbevart i direkte sollys
- den ferdigfylte pennen har falt på gulvet eller har knust

### Ikke fjern hettene før rett før du skal sette en injeksjon. Oppbevar Humira utilgjengelig for barn.

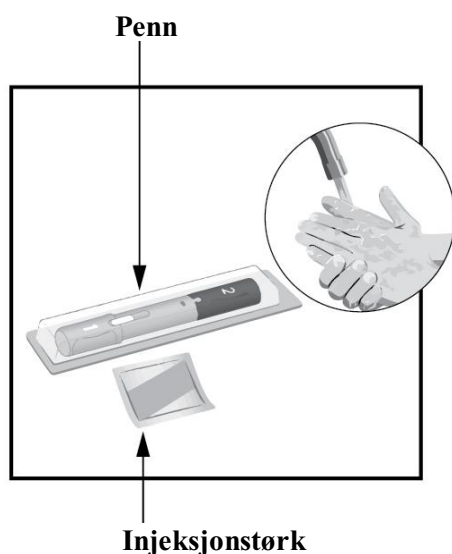
#### STEG 1

Ta Humira ut av kjøleskapet.

La Humira ligge ved romtemperatur i **15 til 30 minutter** før du setter injeksjonen.

- **Ikke** fjern den grå eller plommefargede hetten mens du tillater Humira å oppnå romtemperatur
- **Ikke** varm opp Humira på noen annen måte. F.eks. **ikke** varm den opp i en mikrobølgeovn eller i varmt vann

#### STEG 2



Sjekk utløpsdatoen (EXP). **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen dersom utløpsdatoen (EXP) har passert.

Legg følgende deler på en ren, flat overflate

- 1 ferdigfylt penn for engangsbruk og
- 1 injeksjonstørk

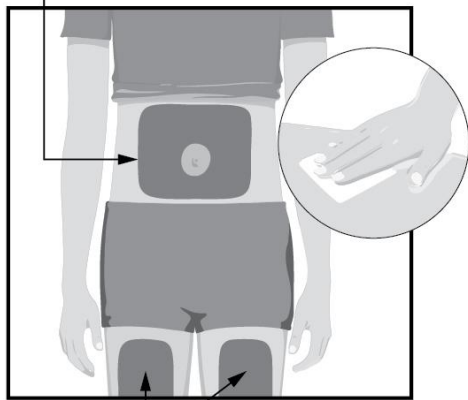
Vask og tørk hendene dine.

#### STEG 3

##### Injeksjonsområder

Velg et injeksjonssted:

- På framsiden av lårene dine eller
- Magen din, minst 5 cm fra navlen din



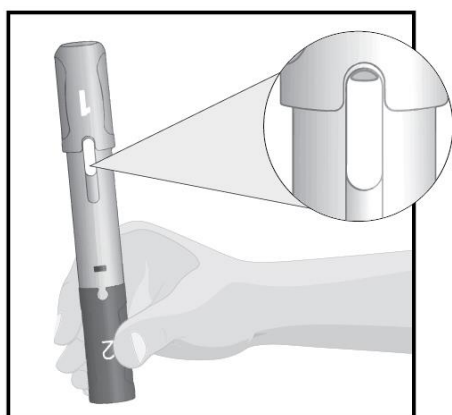
Injeksjonsområder

- Minst 3 cm fra ditt forrige injeksjonssted

Bruk det vedlagte injeksjonstørket og tørk injeksjonsstedet med ringbevegelser.

- **Ikke** sett en injeksjon gjennom klær
- **Ikke** sett en injeksjon i hud som er sår, rødlig, hard, har blåmerker, arr, strekkmerker eller områder med plakkpsoriasis

#### STEG 4



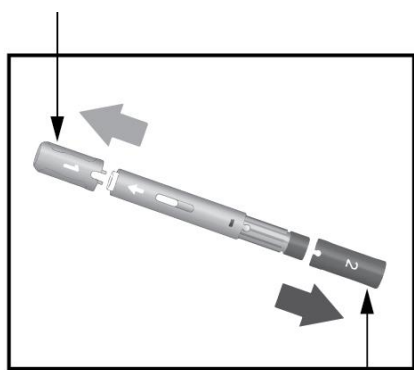
Hold den ferdigfylte pennen med den grå hetten 1 pekende oppover.

Sjekk inspeksjonsvinduet.

- Det er normalt å se 1 eller flere bobler i vinduet
- Pass på at oppløsningen er klar og fargeløs
- **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen dersom oppløsningen er uklar eller har partikler i seg
- **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen dersom den har falt i gulvet eller har knust

#### STEG 5

##### Hette 1



Hette 2

Dra den grå hetten 1 rett av. Kast hetten. Ikke sett hetten tilbake på plass igjen.

- Sjekk at kanylens lille svarte beskyttelseshylse har blitt fjernet sammen med hetten
- Det er normalt å se noen få dråper av oppløsningen komme ut av kanylen

Dra den plommefargede hetten 2 rett av. Kast hetten. Ikke sett hetten tilbake på plass igjen.

Den ferdigfylte pennen er nå klar til bruk.

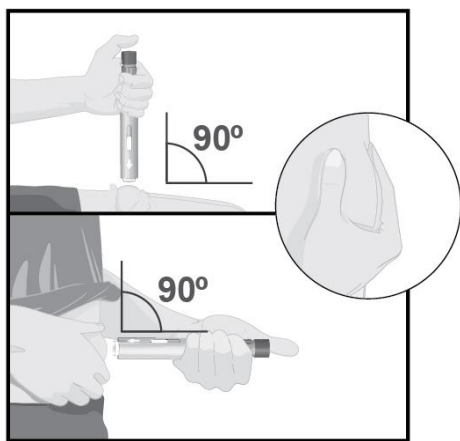
Snu den ferdigfylte pennen slik at den hvite pilen peker mot injeksjonsstedet.

#### STEG 6

Klem huden på injeksjonsstedet med den andre hånden din for å fremheve området og hold godt fast i den helt til injeksjonen er ferdig.

Pek den hvite pilen mot injeksjonsstedet (lår eller mage).

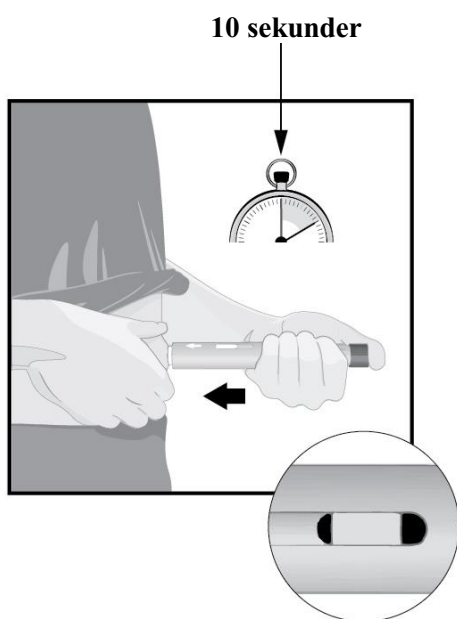
Plasser den hvite kanylebeskyttelsen med rett vinkel (**90 grader**) mot injeksjonsstedet.



Hold den ferdigfylte pennen slik at du kan se inspeksjonsvinduet.

**Ikke** press den plommefargede aktiveringsknappen før du er klar til å sette injeksjonen.

## STEG 7



**Press bestemt den ferdigfylte pennen inn** mot injeksjonsstedet før du starter injeksjonen.

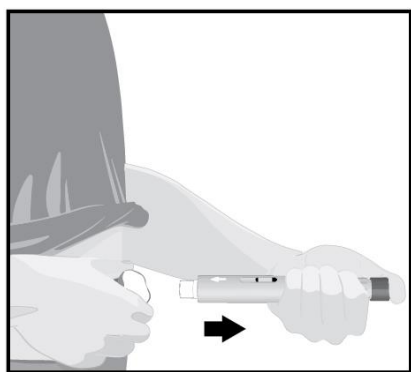
**Fortsett å presse** inn for å hindre at den ferdigfylte pennen beveger seg bort fra huden når injeksjonen settes.

**Press** den plommefargede aktiveringsknappen og tell sakte i **10 sekunder**.

- Et høyt «**klikk**» vil signalisere at injeksjonen har startet
- **Fortsett å presse** den ferdigfylte pennen **bestemt** inn mot injeksjonsstedet helt til injeksjonen er ferdig.

Injeksjonen er ferdig når den gule indikatoren har sluttet å bevege seg.

## STEG 8



Flytt den ferdigfylte pennen sakte vekk fra huden når injeksjonen er ferdig. Den hvite kanylebeskyttelsen vil dekke over kanylespissen.

- Det er normalt å se litt av oppløsningen på injeksjonsstedet

Dersom det er mer enn noen få dråper med oppløsning på injeksjonsstedet, kontakt legen din, sykepleier eller apotek.

Etter endt injeksjon, plasser en bomullsdott eller gasbind på huden over injeksjonsstedet.

- **Ikke** gni
- Litt blødning ved injeksjonsstedet er normalt

## STEG 9

Kast den brukte ferdigfylte pennen i en spesiell avfallsbeholder slik du har fått beskjed om fra legen din, sykepleier eller apotek.

- **Ikke** resirkuler eller kast den ferdigfylte pennen i vanlig husholdningsavfall
- Oppbevar **alltid** den ferdigfylte pennen og den spesielle avfallsbeholderen utilgjengelig for barn

Hettene, injeksjonstørk, bomullsdott eller gasbind, blister og kartong kan kastes i husholdningsavfallet ditt.

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Humira 80 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 begynner å bruke Humira og under behandling med Humira. Ha dette **pasientkortet** på deg.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt legen din 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 Humira er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Humira
3. Hvordan du bruker Humira
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Humira
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Hvordan du injiserer Humira

#### **1. Hva Humira er og hva det brukes mot**

Humira inneholder virkestoffet adalimumab.

Humira brukes til å behandle

- Revmatoid artritt
- Plakkpsoriasis
- Hidrosadenitt
- Crohns sykdom
- Ulcerøs kolitt
- Ikke-infeksiøs uveitt

Virkestoffet i Humira, 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 $\alpha$ ), som er involvert i immunforsvaret. Ved betennelsessykdommene ovenfor foreligger det i økte nivåer. Ved å feste seg til TNF $\alpha$ , senker Humira betennelsesprosessen ved disse tilstandene.

#### **Revmatoid artritt**

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Humira brukes til å behandle moderat til alvorlig revmatoid artritt hos voksne. Det kan hende du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

Humira kan også brukes til å behandle alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt uten tidligere behandling med metotreksat.

Humira kan bremse skadevirkningene i leddene forårsaket av betennelsessykdommen og kan hjelpe leddene med å bevege seg mer fritt.

Legen din vil bestemme om Humira skal tas sammen med metotreksat eller gis alene.

### **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.

Humira brukes til å behandle moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos voksne.

### **Hidrosadenitt**

Hidrosadenitt (også kalt svettekjertelbetennelse) er en kronisk og ofte smertefull betennelsessykdom i huden. Symptomer kan være ømme knuter (klumper) og byller (abcesser) som kan lekke puss. Som oftest påvirkes spesifikke områder av huden, som f.eks. under brystene, i armhulene, innsiden av lårene, lysken og rumpe. Arrdannelse kan også forekomme i berørte områder.

Humira brukes til å behandle

- moderat til alvorlig hidrosadenitt hos voksne og
- moderat til alvorlig hidrosadenitt hos ungdom fra 12 til 17 år.

Humira kan redusere antall knuter og byller forårsaket av sykdommen, og smerten som ofte er forbundet med sykdommen. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

### **Crohns sykdom**

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i fordøyelseskanalen.

Humira brukes til å behandle

- moderat til alvorlig Crohns sykdom hos voksne og
- moderat til alvorlig Crohns sykdom hos barn og ungdom fra 6 til 17 år.

Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

### **Ulcerøs kolitt**

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tykktarmen.

Humira brukes til å behandle

- moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos voksne og
- moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos barn og ungdom fra 6 til 17 år

Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

### **Ikke-infeksiøs uveitt**

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet.

Humira brukes til å behandle

- voksne med ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker bakre del av øyet
- barn over 2 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker fremre del av øyet (regnbuehinnebetennelse)

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). Humira virker ved å redusere denne betennelsen. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

## **2. Hva du må vite før du bruker Humira**

### **Bruk ikke Humira:**

- Dersom du er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du har aktiv tuberkulose eller andre alvorlige infeksjoner (se «Advarsler og forsiktighetsregler»). Det er viktig at du informerer legen din om du har symptomer på infeksjon, som f.eks. feber, sår, tretthet, problemer med tennene.
- Dersom du har moderat til alvorlig hjertesvikt. Det er viktig at du forteller legen din hvis du har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med legen din eller apotek før Humira brukes.

#### Allergiske reaksjoner

- Dersom du får allergiske reaksjoner med symptomer som tetthet eller piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å injisere Humira, men kontakte legen din umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.

#### Infeksjoner

- Dersom du har en infeksjon, inkludert langtidsinfeksjon eller en infeksjon i én del av kroppen (f.eks. leggsår) må du snakke med legen din før du begynner å bruke Humira. Kontakt legen din hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Humira. Denne risikoen kan være større hvis du har problemer med din lungefunksjon. Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer:
  - tuberkulose
  - infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterier
  - alvorlige infeksjoner i blodet (blodforgiftning)

I sjeldne tilfeller kan disse infeksjonene være livstruende. Det er viktig å fortelle legen din om eventuelle symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Humira en stund.

- Gi beskjed til legen din om du bor eller reiser i områder hvor soppinfeksjoner (f.eks. histoplasmose, koksidioidomykose eller blastomykose) er veldig vanlig.



- Gi beskjed til legen din om du har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.
- Hvis du er over 65 år kan du være mer mottagelig for infeksjoner mens du blir behandlet med Humira. Du og legen din bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens du blir behandlet med Humira. Det er viktig at du forteller legen din dersom du får symptomer på infeksjoner, f.eks. feber, sår, trøtthet eller tannproblemer.

### Tuberkulose

- Det er veldig viktig at du forteller legen din om du noensinne har hatt tuberkulose, eller om du har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Bruk ikke Humira hvis du har tuberkulose.
  - Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med Humira, kommer legen din til å undersøke om du har tegn eller symptomer på tuberkulose før Humira-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk vurdering som vil inkludere din sykdomshistorie og passende screeningtester (f.eks. røntgenbilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene bør registreres i **pasientkortet** ditt.
  - Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om du har mottatt forebyggende behandling mot tuberkulose.
  - Dersom symptomer på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, vekttap, energitap, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen må du fortelle legen din om det straks.

### Hepatitt B

- Gi beskjed til legen din dersom du er bærer av hepatitt B-virus (HBV), dersom du har aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror du kan være utsatt for å få HBV.
  - Legen din bør teste deg for HBV. Hos personer som er bærere av HBV kan Humira forårsake at viruset blir aktivt igjen.
  - I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis du tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV være livstruende.

### Operasjon eller inngrep i tennene

- Dersom du skal opereres eller ha inngrep i tennene skal du si fra til legen din at du bruker Humira. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Humira midlertidig.

### Demyeliniserende sykdom

- Dersom du har eller utvikler en demyeliniserende sykdom (en sykdom som påvirker det isolerende laget rundt nervene, som multipel sklerose), vil legen avgjøre om du kan bruke Humira. Gi beskjed til legen umiddelbart dersom du opplever symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller ben eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.

### Vaksinasjoner

- Enkelte vaksiner kan forårsake infeksjoner og bør ikke tas under behandling med Humira.
  - Spør legen din før du får vaksiner.
  - Det anbefales at barn, hvis mulig, vaksineres som planlagt i henhold til alderen før behandling med Humira startes.

- Dersom du ble behandlet med Humira under graviditet, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en slik infeksjon inntil omtrent fem måneder etter siste dose Humira som du mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller ditt spedbarns leger og annet helsepersonell at du brukte Humira under graviditeten, slik at de kan vurdere når barnet ditt burde vaksineres.

### Hjertesvikt

- Dersom du har lett hjertesvikt og blir behandlet med Humira, må status for din hjertesvikt overvåkes nøye av legen. Det er viktig å fortelle legen din om du har hatt eller har en alvorlig hjertetilstand. Dersom du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (f.eks. tungpustethet, hovne føtter) skal du kontakte legen din umiddelbart. Legen din vil avgjøre om du skal fortsette med Humira.

### Feber, blåmerker, blødning eller blekhet

- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok av de blodlegemene som forhindrer infeksjoner eller stopper blødninger. Legen din kan bestemme at behandlingen må avbrytes. Kontakt lege snarest hvis du får feber som ikke forsvinner, får blåmerker eller blør svært lett eller ser svært blek ut.

### Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og voksne som får Humira eller andre TNF-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 du tar Humira, 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 Humira. Noen av disse pasientene ble også behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin.
  - Fortell legen din dersom du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin sammen med Humira.
  - Tilfeller av ikke-melanom hudkreft har blitt sett hos pasienter som får Humira.
  - Fortell legen din hvis nye hudlesjoner (unormale forandringer på huden) viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende hudlesjoner forandrer seg.
- Andre krefttyper enn lymfomer er sett hos pasienter som hadde en bestemt type lungesykdom kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og som fikk behandling med andre TNF-blokkere. Dersom du har KOLS, eller er storøyker, skal du snakke med legen din om behandling med en TNF-blokker passer for deg.

### Autoimmune sykdommer

- I sjeldne tilfeller kan behandling med Humira føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

### **Barn og ungdom**

- Vaksinasjoner: hvis mulig, bør barnet ditt være oppdatert i henhold til alle vaksinasjoner før Humira brukes.

## **Andre legemidler og Humira**

Snakk med legen din eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du må ikke ta Humira sammen med legemidler som inneholder de følgende virkestoffene på grunn av økt risiko for alvorlig infeksjon:

- anakinra
- abatacept.

Humira kan tas sammen med:

- metotreksat
- visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske midler (f.eks. sulfasalasin, hydroksyklorokin, leflunomid og gullpreparater til injeksjon)
- steroider eller smertestillende midler, deriblant ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Hvis du har spørsmål, kontakt legen din.

## **Graviditet og amming**

- Du bør vurdere å bruke sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette bruken i minst 5 måneder etter siste behandling med Humira.
- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Humira 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 Humira under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått Humira.
- Humira kan brukes under amming.
- Dersom du bruker Humira under graviditet, kan spedbarnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet ditt og annet helsepersonell om din bruk av Humira under graviditeten før spedbarnet vaksineres. For mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler».

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Humira kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet og synsforstyrrelse kan oppstå etter injeksjon av Humira.

## **3. Hvordan du bruker Humira**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apotek har fortalt deg. Kontakt legen din eller apotek hvis du er usikker.

Anbefalte doser med Humira for hvert godkjent bruksområde er vist i tabellen under. Legen din kan forskrive en annen styrke av Humira dersom du trenger en annen dose.

| <b>Revmatoid artritt</b>      |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b> | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b> | <b>Merknader</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Voksne                        | 40 mg annenhver uke                      | <p>Ved revmatoid artritt fortsetter behandlingen med metotreksat mens du bruker Humira. Hvis legen din bestemmer at metotreksat ikke er egnet, kan Humira gis alene.</p> <p>Hvis du har revmatoid artritt og ikke får behandling med metotreksat mens du behandles med Humira, kan legen din bestemme å gi deg 40 mg Humira hver uke eller 80 mg annenhver uke.</p> |

| <b>Plakkpsoriasis</b>         |                                                                                                                         |                                                                                                                    |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b> | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b>                                                                                | <b>Merknader</b>                                                                                                   |
| Voksne                        | Første dose på 80 mg (en 80 mg injeksjon), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke etter den første dosen. | Dersom du har en utilstrekkelig respons kan legen din øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. |

| <b>Hidrosadenitt</b>                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                     | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Merknader</b>                                                                                                                                                                                                                          |
| Voksne                                            | Første dose på 160 mg (to 80 mg injeksjoner på én dag eller en 80 mg injeksjon daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av en 80 mg dose (en 80 mg injeksjon) to uker senere. Etter ytterligere to uker, fortsetter du med en dose på 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke, som forskrevet av legen din. | Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.                                                                                                                                                             |
| Ungdom fra 12 til 17 år som veier 30 kg eller mer | Første dose på 80 mg (en 80 mg injeksjon), etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra en uke senere.                                                                                                                                                                                                               | <p>Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom du har utilstrekkelig respons på 40 mg Humira annenhver uke.</p> <p>Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.</p> |

| <b>Crohns sykdom</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                            |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                              | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Merknader</b>                                                           |
| Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 40 kg eller mer | <p>Første dose på 80 mg (en 80 mg injeksjon), etterfulgt av 40 mg to uker senere.</p> <p>Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en første dose på 160 mg (to 80 mg injeksjoner på én dag eller en 80 mg injeksjon daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (en 80 mg injeksjon) to uker senere.</p> <p>Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.</p> | Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. |
| Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg       | <p>Første dose på 40 mg, etterfulgt av 20 mg to uker senere.</p> <p>Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en første dose på 80 mg (en 80 mg injeksjon), etterfulgt av 40 mg to uker senere.</p> <p>Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.</p>                                                                                                              | Legen din kan øke doseringsfrekvensen til 20 mg hver uke.                  |

| <b>Ulcerøs kolitt</b>                             |                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                            |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                     | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b>                                                                                                                                                                                          | <b>Merknader</b>                                                           |
| Voksne                                            | <p>Første dose på 160 mg (to 80 mg injeksjoner på én dag eller en 80 mg injeksjon daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (én 80 mg injeksjon) to uker senere.</p> <p>Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.</p> | Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. |
| Barn og ungdom fra 6 år som veier under 40 kg     | <p>Første dose på 80 mg (én 80 mg injeksjon), etterfulgt av 40 mg (én 40 mg injeksjon) to uker senere.</p> <p>Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.</p>                                                                    | Du bør fortsette å ta den vanlige dosen av Humira selv etter fylte 18 år.  |
| Barn og ungdom fra 6 år som veier 40 kg eller mer | <p>Første dose på 160 mg (to 80 mg injeksjoner på én dag eller én 80 mg injeksjon daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (én 80 mg injeksjon) to uker senere.</p>                                                     | Du bør fortsette å ta den vanlige dosen av Humira selv etter fylte 18 år.  |

|  |                                              |  |
|--|----------------------------------------------|--|
|  | Deretter er vanlig dose 80 mg annenhver uke. |  |
|--|----------------------------------------------|--|

| <b>Ikke-infeksiøs uveitt</b>                       |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                      | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b>                                                                                | <b>Merknader</b>                                                                                                                                                                 |
| Voksne                                             | Første dose på 80 mg (én 80 mg injeksjon), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter én uke etter den første dosen. | Behandling med kortikosteroider eller andre legemidler som påvirker immunsystemet kan fortsette under behandling med Humira. Humira kan også gis alene.                          |
| Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg     | 20 mg annenhver uke                                                                                                     | Legen din kan forskrive en startdose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen på 20 mg annenhver uke. Det anbefales å bruke Humira sammen med metotreksat. |
| Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer | 40 mg annenhver uke                                                                                                     | Legen din 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 Humira sammen med metotreksat. |

### **Metode og administrasjonsmåte**

Humira administreres (gis) ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

**Detaljerte instruksjoner om hvordan du injiserer Humira finnes i avsnitt 7 «Hvordan du injiserer Humira».**

### **Dersom du tar for mye av Humira**

Dersom du ved et uhell injiserer Humira oftere enn legen din har forskrevet, oppsøk legen din eller farmasøyt på apotek og fortell dem at du har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen til legemidlet, selv om den er tom.

### **Dersom du har glemt å ta Humira**

Dersom du har glemt å ta Humira, 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 Humira**

Beslutningen om å avbryte behandling med Humira bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake hvis du slutter å bruke Humira.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er milde til moderate. Noen kan imidlertid være alvorlige og kreve behandling. Bivirkninger kan oppstå i minst 4 måneder etter siste injeksjon med Humira.

##### **Gi beskjed til legen din umiddelbart dersom du merker noe av det følgende**

- alvorlig utslett, elveblest eller andre tegn på allergisk reaksjon
- hovent ansikt, hender, føtter
- puste-, svelgebesvær
- kortpustethet i forbindelse med fysisk aktivitet eller når man ligger ned, eller hevelse i føttene

##### **Gi beskjed til legen din så raskt som mulig dersom du merker noe av dette**

- tegn på infeksjoner, som feber, uvelhet, sår, tannproblemer, svie ved vannlating
- følelse av svakhet eller tretthet
- hoste
- prikking
- nummenhet
- dobbeltsyn
- svakhet i armer eller bein
- en kul eller åpent sår som ikke gror
- tegn og symptomer på blodsykdommer som f.eks. vedvarende feber, blåmerker, blødninger, blekhet

Symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkningene nedenfor, som er sett med Humira.

##### **Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødme eller kløe)
- luftveisinfeksjon (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, lungebetennelse)
- hodepine
- smerter i buken
- kvalme og oppkast
- utslett
- smerter i muskler og skjelett

##### **Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa)
- mageinfeksjon (inkludert gastroenteritt)
- hudinfeksjon (inkludert cellulitt (betennelse med hevelse og ømhet i bindevev) og helvetesild)
- øreinfeksjon
- munninfeksjon (inkludert tanninfeksjoner og forkjølelsessår)
- infeksjoner i forplantningskanal
- urinveisinfeksjon
- soppinfeksjon
- leddinfeksjoner
- godartede tumorer
- hudkreft
- allergiske reaksjoner (inkludert sesongallergi)
- dehydrering
- humørsvingninger (inkludert depresjon)
- angst

- søvnvansker
- sanseforstyrrelser som kribling, prikking eller nummenhet
- migrene
- kompresjon av nerverot (inkludert smerter i korsryggen og i beina)
- synsforstyrrelser
- øyeinfeksjon
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye
- følelse av svimmelhet eller av å spinne
- følelse av at hjertet slår raskt
- høyt blodtrykk
- rødme
- blodansamling utenfor blodårer (hematom)
- hoste
- astma
- kortpusthet
- mageblødning
- dyspepsi (forstyrrelser i øvre mage-tarm-kanal, dårlig fordøyelse, oppblåsthet, halsbrann)
- sure oppstøt
- Sjøgrens syndrom (inkludert tørre øyne og munn)
- kløe
- kløende utslett
- blåmerke
- hudbetennelse (som eksem)
- brekking av fingernekl og tånekl
- økt svette
- hårtap
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis
- muskelkramper
- blod i urin
- nyreproblemer
- brystsmerter
- ødem (hevelse)
- feber
- reduksjon i blodplater som øker risiko 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 sykdommer (inkludert hjernehinnebetennelse)
- øyebetennelser
- bakterieinfeksjoner
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen)
- kreft
- kreft som påvirker lymfesystemet
- melanom
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som sarkoidose)
- vaskulitt (betennelse i blodårene)
- skjelving
- nevropati (forstyrrelser av nerver)
- slag
- hørseltap, øresus



- følelse av at hjertet slår uregelmessig
- hjerteproblemer som forårsaker andpustenhet eller hevelse i ankler
- hjerteinfarkt
- en utposning på veggen av en stor pulsåre, betennelse og blodpropp i en blodåre, blokade av et blodkar
- lungesykdom som forårsaker andpustenhet (inkludert betennelse)
- lungeemboli (blodpropp i en blodåre i lungene)
- pleuravæske (unormal samling av væske i lungesekken)
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg
- svelgeproblemer
- opphovnet ansikt
- betennelse i galleblæren, gallestein
- fettlever
- 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 benmarg)
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk
- multipel sklerose
- nerveforstyrrelser (som betennelse på øyenervene og Guillain-Barré syndrom som kan forårsake muskelsvakhet, unormale sanseinntrykk, prikking i armene og overkroppen)
- hjertet slutter å pumpe
- lungefibrose (arrdannelse i lungene)
- hull på tarmen (perforasjon)
- hepatitt
- reaktivering av hepatitt B
- autoimmun hepatitt (leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunforsvar)
- betennelse i blodkarene i huden
- Stevens-Johnson syndrom (tidlige symptomer inkludert diffus følelse av ubehag og tretthet, feber, hodepine og utslett)
- ansiktsødem (opphovnet ansikt) i forbindelse med allergiske reaksjoner
- erythema multiforme (hudutslett med inflammasjon)
- lupuslignende syndrom
- angioødem (lokalisert opphovning av huden)
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett)

**Ikke kjent** (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig)
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft)
- Kaposi sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 8. Kaposi sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden
- leversvikt
- forverring av en tilstand kalt dermatomyositt (forekommer som hudutslett ledsaget med muskelsvakhet)
- vektøkning (for de fleste pasientene var vektøkningen liten)

Noen bivirkninger som er observert med Humira har ikke symptomer og kan bare vises gjennom blodprøver. Disse er:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for røde blodlegemer
- forhøyede lipider i blod
- forhøyede leverenzymer

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- høye blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for blodplater
- forhøyet urinsyre i blod
- unormale blodverdier for natrium
- lave blodverdier for kalsium
- lave blodverdier for fosfat
- høyt blodsukker
- høye blodverdier for laktatdehydrogenase
- tilstedeværelse av autoantistoffer i blod
- lavt kaliumnivå i blodet

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve)

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og antall plater

### Melding av bivirkninger

Kontakt legen din eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Humira

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten/blisteret/esken etter EXP.

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 Humira ferdigfylt sprøyte oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) for en periode på maksimum 14 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur **må sprøyten brukes innen 14 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet.

Du bør notere datoen når sprøyten først tas ut fra kjøleskapet, og datoen for når den burde bli kastet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør 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 Humira**

Virkestoffet er adalimumab.

Hjelpestoffer er mannitol, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

### **Hvordan Humira ferdigfylt sprøyte ser ut og innholdet i pakningen**

Humira 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte er tilgjengelig som steril oppløsning av 80 mg adalimumab oppløst i 0,8 ml oppløsning.

Humira ferdigfylt sprøyte er en glassprøyte som inneholder adalimumaboppløsning.

Humira ferdigfylt sprøyte er tilgjengelig i pakning med 1 ferdigfylt sprøyte og 1 injeksjonsstørk.

Humira kan være tilgjengelig som hetteglass, ferdigfylt sprøyte og/eller ferdigfylt penn.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

### **Tilvirker**

AbbVie Biotechnology GmbH  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

#### **България**

АБВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

#### **Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Česká republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +420 233 098 111

#### **Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

#### **Danmark**

AbbVie A/S  
Tlf: +45 72 30-20-28

#### **Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
Tel: +356 21220174

**Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 214 4165 555

**España**

AbbVie Spain, S.L.U.  
Tel: +34 91 384 09 10

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.  
Tel + 385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.  
Tel: +39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ.: +357 22 34 74 40

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Nederland**

AbbVie B.V.  
Tel: +31 (0)88 322 2843

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

AbbVie Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 372 78 00

**Portugal**

AbbVie, Lda.  
Tel: +351 (0)21 1908400

**România**

AbbVie S.R.L.  
Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

**Sverige**

AbbVie AB  
Tel: +46 (0)8 684 44 600

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

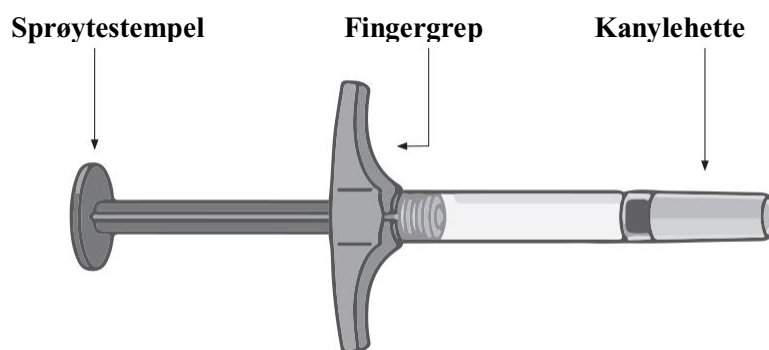
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

**For å lytte til eller be om en kopi av dette pakningsvedlegget i <blindeskrift>, <større skrift> eller <lydfil> kan du kontakte den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.**

## 7. Hvordan du injiserer Humira

- Følgende instruksjoner forklarer hvordan du skal sette Humira subkutan (under huden) på deg selv ved bruk av den ferdigfylte sprøyten. Les først instruksjonene nøye og følg dem deretter steg for steg.
- Legen din, sykepleier eller farmasøyt på apotek vil forklare deg hvordan du skal injisere på deg selv.
- Ikke forsøk å injisere på deg selv før du er sikker på at du forstår hvordan du skal forberede og sette injeksjonen.
- Etter nødvendig opplæring kan du sette injeksjonen selv, eller en annen person, f.eks. et familiemedlem eller en venn kan sette den.
- Bruk kun hver ferdigfylt sprøyte til én injeksjon.

### Humira ferdigfylt sprøyte



### Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten og ring legen din eller apotek dersom

- oppløsningen er uklar, misfarget eller har flak eller partikler i seg
- utløpsdato (EXP) har passert
- oppløsningen har vært frosset eller har vært oppbevart i direkte sollys
- den ferdigfylte sprøyten har falt på gulvet eller har knust

### Ikke fjern kanylehetten før rett før du skal sette en injeksjon. Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### STEG 1

Ta Humira ut av kjøleskapet.

La Humira ligge ved romtemperatur i **15 til 30 minutter** før du setter injeksjonen.

- **Ikke** fjern kanylehetten mens du tillater Humira å oppnå romtemperatur
- **Ikke** varm opp Humira på noen annen måte. F.eks. **ikke** varm den opp i en mikrobølgeovn eller i varmt vann

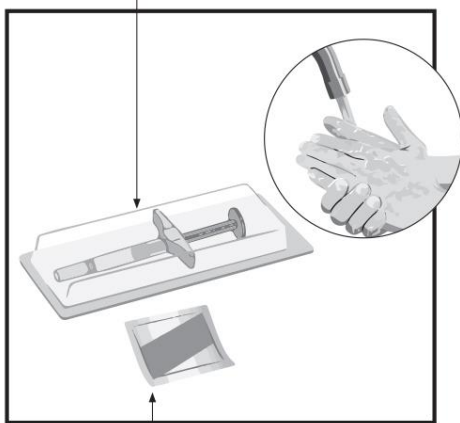
#### STEG 2

##### Sprøyte

Sjekk utløpsdatoen (EXP). **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom utløpsdatoen (EXP) har passert.

Legg følgende deler på en ren, flat overflate

- 1 ferdigfylt sprøyte for engangsbruk og
- 1 injeksjonstørk



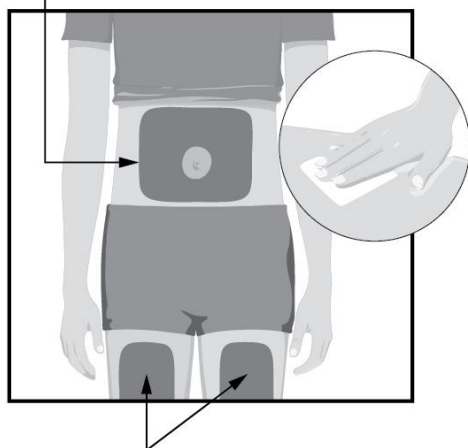
Vask og tørk hendene dine.

**Injeksjonstørk**

### STEG 3

Velg et injeksjonssted:

#### Injeksjonsområder



**Injeksjonsområder**

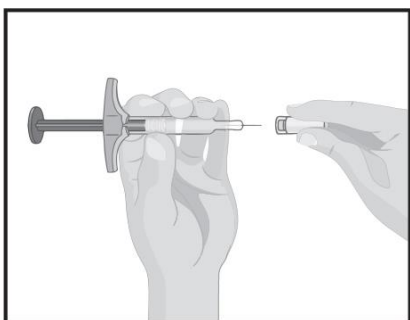
- På framsiden av lårene dine eller
- Magen din, minst 5 cm fra navlen din
- Minst 3 cm fra ditt forrige injeksjonssted

Bruk det vedlagte injeksjonstørket og tørk injeksjonsstedet med ringbevegelser.

- **Ikke** sett en injeksjon gjennom klær
- **Ikke** sett en injeksjon i hud som er sår, rødlig, hard, har blåmerker, arr, strekkmerker eller områder med plakkpsoriasis

### STEG 4

Hold den ferdigfylte sprøyten i en hånd.



Sjekk oppløsningen i den ferdigfylte sprøyten.

- Pass på at oppløsningen er klar og fargeløs
- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom oppløsningen er uklar eller har partikler i seg
- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom den har falt i gulvet eller har knust

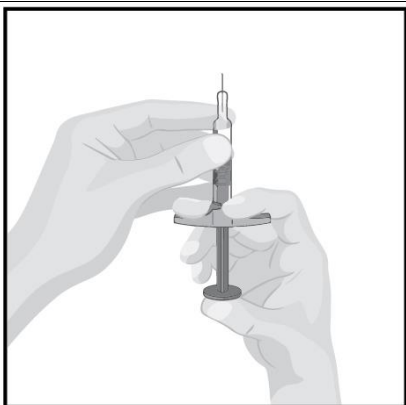
Dra forsiktig kanylehetten rett av med den andre hånden. Kast kanylehetten. Ikke sett kanylehetten tilbake på plass igjen.

- **Ikke** ta på kanylen med fingrene dine eller la kanylen komme borti noe

### STEG 5

Hold den ferdigfylte sprøyten med kanylen pekende oppover.

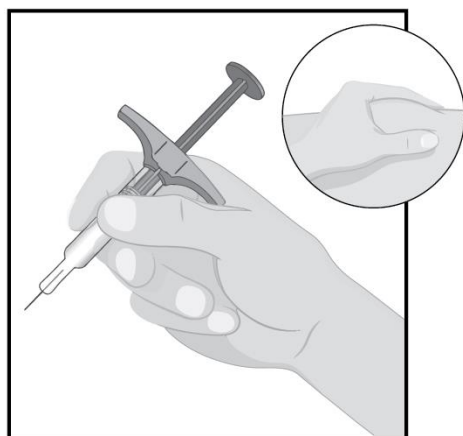
- Hold den ferdigfylte sprøyten i øyehøyde med den ene hånden slik at du kan se luftrommet i den ferdigfylte sprøyten



Press sakte sprøytestemplet inn for å dytte luften ut gjennom kanylen.

- Det er normalt å se en dråpe av oppløsningen på enden av kanylen

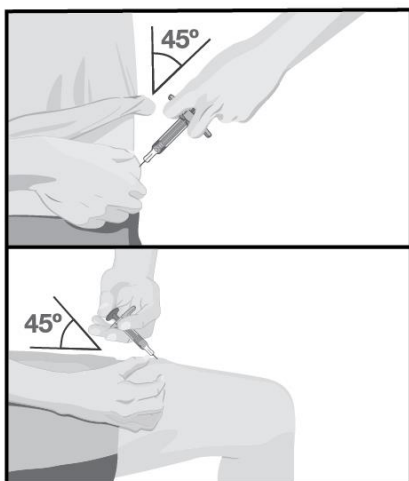
#### STEG 6



Hold den ferdigfylte sprøyten i den ene hånden mellom tommel og pekefinger, som du holder en blyant.

Klem huden på injeksjonsstedet ditt med den andre hånden for å fremheve området og hold godt fast i den.

#### STEG 7



Sett kanylen helt inn i huden i en 45-graders vinkel med en rask, kortvarig bevegelse.

- Når kanylen er inne slipper du taket i huden som du holder

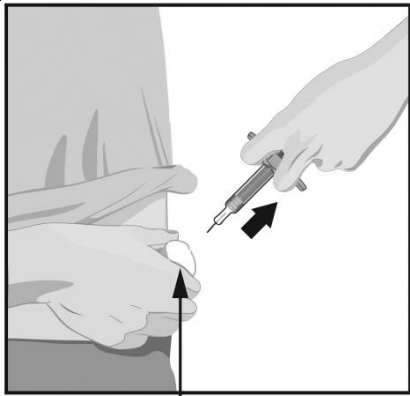
Press sakte sprøytestemplet helt inn til hele oppløsningen er injisert og den ferdigfylte sprøyten er tom.

#### STEG 8

Når injeksjonen er ferdig drar du kanylen sakte ut av huden samtidig som du holder den ferdigfylte sprøyten i samme vinkel.

Etter endt injeksjon, plasser en bomullsdott eller gasbind på huden over injeksjonsstedet.

- Ikke gni
- Litt blødning ved injeksjonsstedet er normalt



**Bomulldott**

### **STEG 9**

Kast den brukte ferdigfylte sprøyten i en spesiell avfallsbeholder slik du har fått beskjed om fra legen din, sykepleier eller apotek. Sett **aldri** kanyleheten tilbake på en kanyle.

- **Ikke** resirkuler eller kast den ferdigfylte sprøyten i vanlig husholdningsavfall
- Oppbevar **alltid** den ferdigfylte sprøyten og den spesielle avfallsbeholderen utilgjengelig for barn

Kanyleheten, injeksjonstørk, bomulldott eller gasbind, blister og kartong kan kastes i husholdningsavfallet ditt.



## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Humira 80 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 begynner å bruke Humira og under behandling med Humira. Ha dette **pasientkortet** på deg.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt legen din 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 Humira er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Humira
3. Hvordan du bruker Humira
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Humira
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Hvordan du injiserer Humira

#### **1. Hva Humira er og hva det brukes mot**

Humira inneholder virkestoffet adalimumab.

Humira brukes til å behandle

- Revmatoid artritt
- Plakkpsoriasis
- Hidrosadenitt
- Crohns sykdom
- Ulcerøs kolitt
- Ikke-infeksiøs uveitt

Virkestoffet i Humira, 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 $\alpha$ ), som er involvert i immunforsvaret. Ved betennelsessykdommene ovenfor foreligger det i økte nivåer. Ved å feste seg til TNF $\alpha$ , senker Humira betennelsesprosessen ved disse tilstandene.

#### **Revmatoid artritt**

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Humira brukes til å behandle moderat til alvorlig revmatoid artritt hos voksne. Det kan hende du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

Humira kan også brukes til å behandle alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt uten tidligere behandling med metotreksat.

Humira kan bremse skadevirkningene i leddene forårsaket av betennelsessykdommen og kan hjelpe leddene med å bevege seg mer fritt.

Legen din vil bestemme om Humira skal tas sammen med metotreksat eller gis alene.

### **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.

Humira brukes til å behandle moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos voksne.

### **Hidrosadenitt**

Hidrosadenitt (også kalt svettekjertelbetennelse) er en kronisk og ofte smertefull betennelsessykdom i huden. Symptomer kan være ømme knuter (klumper) og byller (abcesser) som kan lekke puss. Som oftest påvirkes spesifikke områder av huden, som f.eks. under brystene, i armhulene, innsiden av lårene, lysken og rumpe. Arrdannelse kan også forekomme i berørte områder.

Humira brukes til å behandle

- moderat til alvorlig hidrosadenitt hos voksne og
- moderat til alvorlig hidrosadenitt hos ungdom fra 12 til 17 år.

Humira kan redusere antall knuter og byller forårsaket av sykdommen, og smerten som ofte er forbundet med sykdommen. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

### **Crohns sykdom**

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i fordøyelseskanalen.

Humira brukes til å behandle

- moderat til alvorlig Crohns sykdom hos voksne og
- moderat til alvorlig Crohns sykdom hos barn og ungdom fra 6 til 17 år.

Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

### **Ulcerøs kolitt**

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tykktarmen.

Humira brukes til å behandle

- moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos voksne og
- moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos barn og ungdom fra 6 til 17 år

Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

### **Ikke-infeksiøs uveitt**

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet.

Humira brukes til å behandle

- voksne med ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker bakre del av øyet
- barn over 2 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker fremre del av øyet (regnbuehinnebetennelse)

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). Humira virker ved å redusere denne betennelsen. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Humira.

## **2. Hva du må vite før du bruker Humira**

### **Bruk ikke Humira:**

- Dersom du er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du har aktiv tuberkulose eller andre alvorlige infeksjoner (se «Advarsler og forsiktighetsregler»). Det er viktig at du informerer legen din om du har symptomer på infeksjon, som f.eks. feber, sår, tretthet, problemer med tennene.
- Dersom du har moderat til alvorlig hjertesvikt. Det er viktig at du forteller legen din hvis du har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med legen din eller apotek før Humira brukes.

#### Allergiske reaksjoner

- Dersom du får allergiske reaksjoner med symptomer som tetthet eller piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å injisere Humira, men kontakte legen din umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.

#### Infeksjoner

- Dersom du har en infeksjon, inkludert langtidsinfeksjon eller en infeksjon i én del av kroppen (f.eks. leggsår) må du snakke med legen din før du begynner å bruke Humira. Kontakt legen din hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Humira. Denne risikoen kan være større hvis du har problemer med din lungefunksjon. Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer:
  - tuberkulose
  - infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterier
  - alvorlige infeksjoner i blodet (blodforgiftning)

I sjeldne tilfeller kan disse infeksjonene være livstruende. Det er viktig å fortelle legen din om eventuelle symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Humira en stund.

- Gi beskjed til legen din om du bor eller reiser i områder hvor soppinfeksjoner (f.eks. histoplasmose, koksidiodomykose eller blastomykose) er veldig vanlig.

- Gi beskjed til legen din om du har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.
- Hvis du er over 65 år kan du være mer mottagelig for infeksjoner mens du blir behandlet med Humira. Du og legen din bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens du blir behandlet med Humira. Det er viktig at du forteller legen din dersom du får symptomer på infeksjoner, f.eks. feber, sår, trøtthet eller tannproblemer.

### Tuberkulose

- Det er veldig viktig at du forteller legen din om du noensinne har hatt tuberkulose, eller om du har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Bruk ikke Humira hvis du har tuberkulose.
  - Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med Humira, kommer legen din til å undersøke om du har tegn eller symptomer på tuberkulose før Humira-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk vurdering som vil inkludere din sykdomshistorie og passende screeningtester (f.eks. røntgenbilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene bør registreres i **pasientkortet** ditt.
  - Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om du har mottatt forebyggende behandling mot tuberkulose.
  - Dersom symptomer på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, vekttap, energitap, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen må du fortelle legen din om det straks.

### Hepatitt B

- Gi beskjed til legen din dersom du er bærer av hepatitt B-virus (HBV), dersom du har aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror du kan være utsatt for å få HBV.
  - Legen din bør teste deg for HBV. Hos personer som er bærere av HBV kan Humira forårsake at viruset blir aktivt igjen.
  - I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis du tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV være livstruende.

### Operasjon eller inngrep i tennene

- Dersom du skal opereres eller ha inngrep i tennene skal du si fra til legen din at du bruker Humira. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Humira midlertidig.

### Demyeliniserende sykdom

- Dersom du har eller utvikler en demyeliniserende sykdom (en sykdom som påvirker det isolerende laget rundt nervene, som multipel sklerose), vil legen avgjøre om du kan bruke Humira. Gi beskjed til legen umiddelbart dersom du opplever symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller ben eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.

### Vaksinasjoner

- Enkelte vaksiner kan forårsake infeksjoner og bør ikke tas under behandling med Humira.
  - Spør legen din før du får vaksiner.
  - Det anbefales at barn, hvis mulig, vaksineres som planlagt i henhold til alderen før behandling med Humira startes.

- Dersom du ble behandlet med Humira under graviditet, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en slik infeksjon inntil omtrent fem måneder etter siste dose Humira som du mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller ditt spedbarns leger og annet helsepersonell at du brukte Humira under graviditeten, slik at de kan vurdere når barnet ditt burde vaksineres.

### Hjertesvikt

- Dersom du har lett hjertesvikt og blir behandlet med Humira, må status for din hjertesvikt overvåkes nøye av legen. Det er viktig å fortelle legen din om du har hatt eller har en alvorlig hjertetilstand. Dersom du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (f.eks. tungpustethet, hovne føtter) skal du kontakte legen din umiddelbart. Legen din vil avgjøre om du skal fortsette med Humira.

### Feber, blåmerker, blødning eller blekhet

- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok av de blodlegemene som forhindrer infeksjoner eller stopper blødninger. Legen din kan bestemme at behandlingen må avbrytes. Kontakt lege snarest hvis du får feber som ikke forsvinner, får blåmerker eller blør svært lett eller ser svært blek ut.

### Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og voksne som får Humira eller andre TNF-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 du tar Humira, 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 Humira. Noen av disse pasientene ble også behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin.
  - Fortell legen din dersom du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin sammen med Humira.
  - Tilfeller av ikke-melanom hudkreft har blitt sett hos pasienter som får Humira.
  - Fortell legen din hvis nye hudlesjoner (unormale forandringer på huden) viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende hudlesjoner forandrer seg.
- Andre krefttyper enn lymfomer er sett hos pasienter som hadde en bestemt type lungesykdom kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og som fikk behandling med andre TNF-blokkere. Dersom du har KOLS, eller er storryker, skal du snakke med legen din om behandling med en TNF-blokker passer for deg.

### Autoimmune sykdommer

I sjeldne tilfeller kan behandling med Humira føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmarter eller tretthet oppstår.

### **Barn og ungdom**

- Vaksinasjoner: hvis mulig, bør barnet ditt være oppdatert i henhold til alle vaksinasjoner før Humira brukes.

## **Andre legemidler og Humira**

Snakk med legen din eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du må ikke ta Humira sammen med legemidler som inneholder de følgende virkestoffene på grunn av økt risiko for alvorlig infeksjon:

- anakinra
- abatacept.

Humira kan tas sammen med:

- metotreksat
- visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske midler (f.eks. sulfasalasin, hydroksyklorokin, leflunomid og gullpreparater til injeksjon)
- steroider eller smertestillende midler, deriblant ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Hvis du har spørsmål, kontakt legen din.

## **Graviditet og amming**

- Du bør vurdere å bruke sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette bruken i minst 5 måneder etter siste behandling med Humira.
- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Humira 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 Humira under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått Humira.
- Humira kan brukes under amming.
- Dersom du bruker Humira under graviditet, kan spedbarnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet ditt og annet helsepersonell om din bruk av Humira under graviditeten før spedbarnet vaksineres. For mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler».

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Humira kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet og synsforstyrrelse kan oppstå etter injeksjon av Humira.

## **3. Hvordan du bruker Humira**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apotek har fortalt deg. Kontakt legen din eller apotek hvis du er usikker.

Anbefalte doser med Humira for hvert godkjent bruksområde er vist i tabellen under. Legen din kan forskrive en annen styrke av Humira dersom du trenger en annen dose.

| <b>Revmatoid artritt</b>      |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b> | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b> | <b>Merknader</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Voksne                        | 40 mg annenhver uke                      | <p>Ved revmatoid artritt fortsetter behandlingen med metotreksat mens du bruker Humira. Hvis legen din bestemmer at metotreksat ikke er egnet, kan Humira gis alene.</p> <p>Hvis du har revmatoid artritt og ikke får behandling med metotreksat mens du behandles med Humira, kan legen din bestemme å gi deg 40 mg Humira hver uke eller 80 mg annenhver uke.</p> |

| <b>Plakkpsoriasis</b>         |                                                                                                                         |                                                                                                                    |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b> | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b>                                                                                | <b>Merknader</b>                                                                                                   |
| Voksne                        | Første dose på 80 mg (én 80 mg injeksjon), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke etter den første dosen. | Dersom du har en utilstrekkelig respons kan legen din øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. |

| <b>Hidrosadenitt</b>                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                     | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Merknader</b>                                                                                                                                                                                                                          |
| Voksne                                            | Første dose på 160 mg (to 80 mg injeksjoner på én dag eller én 80 mg injeksjon daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av én 80 mg dose (én 80 mg injeksjon) to uker senere. Etter ytterligere to uker, fortsetter du med én dose på 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke, som forskrevet av legen din. | Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.                                                                                                                                                             |
| Ungdom fra 12 til 17 år som veier 30 kg eller mer | Første dose på 80 mg (én 80 mg injeksjon), etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra en uke senere.                                                                                                                                                                                                               | <p>Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom du har utilstrekkelig respons på 40 mg Humira annenhver uke.</p> <p>Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.</p> |

| <b>Crohns sykdom</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                            |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                              | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Merknader</b>                                                           |
| Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 40 kg eller mer | <p>Første dose på 80 mg (én 80 mg injeksjon), etterfulgt av 40 mg to uker senere.</p> <p>Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en første dose på 160 mg (to 80 mg injeksjoner på én dag eller én 80 mg injeksjon daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (én 80 mg injeksjon) to uker senere.</p> <p>Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.</p> | Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. |
| Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg       | <p>Første dose på 40 mg, etterfulgt av 20 mg to uker senere.</p> <p>Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en første dose på 80 mg (én 80 mg injeksjon), etterfulgt av 40 mg to uker senere.</p> <p>Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.</p>                                                                                                              | Legen din kan øke doseringsfrekvensen til 20 mg hver uke.                  |

| <b>Ulcerøs kolitt</b>                             |                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                            |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                     | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b>                                                                                                                                                                                          | <b>Merknader</b>                                                           |
| Voksne                                            | <p>Første dose på 160 mg (to 80 mg injeksjoner på én dag eller én 80 mg injeksjon daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (én 80 mg injeksjon) to uker senere.</p> <p>Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.</p> | Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. |
| Barn og ungdom fra 6 år som veier under 40 kg     | <p>Første dose på 80 mg (én 80 mg injeksjon), etterfulgt av 40 mg (én 40 mg injeksjon) to uker senere.</p> <p>Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.</p>                                                                    | Du bør fortsette å ta den vanlige dosen av Humira selv etter fylte 18 år.  |
| Barn og ungdom fra 6 år som veier 40 kg eller mer | <p>Første dose på 160 mg (to 80 mg injeksjoner på én dag eller én 80 mg injeksjon daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av</p>                                                                                                | Du bør fortsette å ta den vanlige dosen av Humira selv etter fylte 18 år.  |



|  |                                                                                                |  |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | 80 mg (én 80 mg injeksjon) to uker senere.<br><br>Deretter er vanlig dose 80 mg annenhver uke. |  |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

| <b>Ikke-infeksiøs uveitt</b>                       |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller kroppsvekt</b>                      | <b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta?</b>                                                                                | <b>Merknader</b>                                                                                                                                                                 |
| Voksne                                             | Første dose på 80 mg (én 80 mg injeksjon), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter én uke etter den første dosen. | Behandling med kortikosteroider eller andre legemidler som påvirker immunsystemet kan fortsette under behandling med Humira. Humira kan også gis alene.                          |
| Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg     | 20 mg annenhver uke                                                                                                     | Legen din kan forskrive en startdose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen på 20 mg annenhver uke. Det anbefales å bruke Humira sammen med metotreksat. |
| Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer | 40 mg annenhver uke                                                                                                     | Legen din 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 Humira sammen med metotreksat. |

### **Metode og administrasjonsmåte**

Humira administreres (gis) ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

**Detaljerte instruksjoner om hvordan du injiserer Humira finnes i avsnitt 7 «Hvordan du injiserer Humira».**

### **Dersom du tar for mye av Humira**

Dersom du ved et uhell injiserer Humira oftere enn legen din har forskrevet, oppsøk legen din eller farmasøyt på apotek og fortell dem at du har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen til legemidlet, selv om den er tom.

### **Dersom du har glemt å ta Humira**

Dersom du har glemt å ta Humira, 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 Humira**

Beslutningen om å avbryte behandling med Humira bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake hvis du slutter å bruke Humira.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er milde til moderate. Noen kan imidlertid være alvorlige og kreve behandling. Bivirkninger kan oppstå i minst 4 måneder etter siste injeksjon med Humira.

##### **Gi beskjed til legen din umiddelbart dersom du merker noe av det følgende**

- alvorlig utslett, elveblest eller andre tegn på allergisk reaksjon
- hovent ansikt, hender, føtter
- puste-, svelgebesvær
- kortpustethet i forbindelse med fysisk aktivitet eller når man ligger ned, eller hevelse i føttene

##### **Gi beskjed til legen din så raskt som mulig dersom du merker noe av dette**

- tegn på infeksjoner, som feber, uvelhet, sår, tannproblemer, svie ved vannlating
- følelse av svakhet eller tretthet
- hoste
- prikking
- nummenhet
- dobbeltsyn
- svakhet i armer eller bein
- en kul eller åpent sår som ikke gror
- tegn og symptomer på blodsykdommer som f.eks. vedvarende feber, blåmerker, blødninger, blekhet

Symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkningene nedenfor, som er sett med Humira.

##### **Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødme eller kløe)
- luftveisinfeksjon (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, lungebetennelse)
- hodepine
- smerter i buken
- kvalme og oppkast
- utslett
- smerter i muskler og skjelett

##### **Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa)
- mageinfeksjon (inkludert gastroenteritt)
- hudinfeksjon (inkludert cellulitt (betennelse med hevelse og ømhet i bindevev) og helvetesild)
- øreinfeksjon
- munninfeksjon (inkludert tanninfeksjoner og forkjølelsessår)
- infeksjoner i forplantningskanal
- urinveisinfeksjon
- soppinfeksjon
- leddinfeksjoner
- godartede tumorer
- hudkreft
- allergiske reaksjoner (inkludert sesongallergi)
- dehydrering
- humørsvingninger (inkludert depresjon)
- angst

- søvnvansker
- sanseforstyrrelser som kribling, prikking eller nummenhet
- migrene
- kompresjon av nerverot (inkludert smerter i korsryggen og i beina)
- synsforstyrrelser
- øyeinfeksjon
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye
- følelse av svimmelhet eller av å spinne
- følelse av at hjertet slår raskt
- høyt blodtrykk
- rødme
- blodansamling utenfor blodårer (hematom)
- hoste
- astma
- kortpusthet
- mageblødning
- dyspepsi (forstyrrelser i øvre mage-tarm-kanal, dårlig fordøyelse, oppblåsthet, halsbrann)
- sure oppstøt
- Sjøgrens syndrom (inkludert tørre øyne og munn)
- kløe
- kløende utslett
- blåmerke
- hudbetennelse (som eksem)
- brekking av fingernekl og tånekl
- økt svette
- hårtap
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis
- muskelkramper
- blod i urin
- nyreproblemer
- brystsmerter
- ødem (hevelse)
- feber
- reduksjon i blodplater som øker risiko 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 sykdommer (inkludert hjernehinnebetennelse)
- øyebetennelser
- bakterieinfeksjoner
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen)
- kreft
- kreft som påvirker lymfesystemet
- melanom
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som sarkoidose)
- vaskulitt (betennelse i blodårene)
- skjelving
- nevropati (forstyrrelser av nerver)
- slag
- hørseltap, øresus

- følelse av at hjertet slår uregelmessig
- hjerteproblemer som forårsaker andpustenhet eller hevelse i ankler
- hjerteinfarkt
- en utposning på veggen av en stor pulsåre, betennelse og blodpropp i en blodåre, blokade av et blodkar
- lungesykdom som forårsaker andpustenhet (inkludert betennelse)
- lungeemboli (blodpropp i en blodåre i lungene)
- pleuravæske (unormal samling av væske i lungesekken)
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg
- svelgeproblemer
- opphovnet ansikt
- betennelse i galleblæren, gallestein
- fettlever
- 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 benmarg)
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk
- multipel sklerose
- nerveforstyrrelser (som betennelse på øyenervene og Guillain-Barré syndrom som kan forårsake muskelsvakhet, unormale sanseinntrykk, prikking i armene og overkroppen)
- hjertet slutter å pumpe
- lungefibrose (arrdannelse i lungene)
- hull på tarmen (perforasjon)
- hepatitt
- reaktivering av hepatitt B
- autoimmun hepatitt (leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunforsvar)
- betennelse i blodkarene i huden
- Stevens-Johnson syndrom (tidlige symptomer inkludert diffus følelse av ubehag og tretthet, feber, hodepine og utslett)
- ansiktsødem (opphovnet ansikt) i forbindelse med allergiske reaksjoner
- erythema multiforme (hudutslett med inflammasjon)
- lupuslignende syndrom
- angioødem (lokalisert opphovning av huden)
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett)

**Ikke kjent** (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig)
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft)
- Kaposi sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 8. Kaposi sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden
- leversvikt
- forverring av en tilstand kalt dermatomyositt (forekommer som hudutslett ledsaget med muskelsvakhet)
- vektøkning (for de fleste pasientene var vektøkningen liten)

Noen bivirkninger som er observert med Humira har ikke symptomer og kan bare vises gjennom blodprøver. Disse er:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for røde blodlegemer
- forhøyede lipider i blod
- forhøyede leverenzymer

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- høye blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for blodplater
- forhøyet urinsyre i blod
- unormale blodverdier for natrium
- lave blodverdier for kalsium
- lave blodverdier for fosfat
- høyt blodsukker
- høye blodverdier for laktatdehydrogenase
- tilstedeværelse av autoantistoffer i blod
- lavt kaliumnivå i blodet

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve)

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og antall plater

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt legen din eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Humira**

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten/blisteret/esken etter EXP.

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 Humira ferdigfylt penn oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) for en periode på maksimum 14 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur **må pennen brukes innen 14 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet.

Du bør notere datoen når pennen først tas ut fra kjøleskapet, og datoen for når den burde bli kastet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør 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 Humira**

Virkestoffet er adalimumab.

Hjelpestoffer er mannitol, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

### **Hvordan Humira ferdigfylt penn ser ut og innholdet i pakningen**

Humira 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn er tilgjengelig som steril oppløsning av 80 mg adalimumab oppløst i 0,8 ml oppløsning.

Humira ferdigfylt penn er ett grått- og plommefarget plastrør som inneholder en glassprøyte med Humira. Det finnes to hetter på pennen – den ene er grå og merket med «1» og den andre er plommefarget og merket med «2». Pennen har et vindu på hver sin side. Gjennom disse vinduene kan du se Humiraoppløsningen i sprøyten.

Humira ferdigfylt penn er tilgjengelig i pakninger med:

- 1 ferdigfylt penn og 2 injeksjonsstørk (en ekstra)
- 3 ferdigfylte penner og 4 injeksjonsstørk (en ekstra)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Humira kan være tilgjengelig som hetteglass, ferdigfylt sprøyte og/eller ferdigfylt penn.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

### **Tilvirker**

AbbVie Biotechnology GmbH  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **България**

АБВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

#### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

#### **Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 10 477811

**Česká republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +420 233 098 111

**Danmark**

AbbVie A/S  
Tlf: +45 72 30-20-28

**Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 214 4165 555

**España**

AbbVie Spain, S.L.U.  
Tel: +34 91 384 09 10

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.  
Tel + 385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.  
Tel: +39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ.: +357 22 34 74 40

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

**Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
Tel: +356 21220174

**Nederland**

AbbVie B.V.  
Tel: +31 (0)88 322 2843

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

AbbVie Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 372 78 00

**Portugal**

AbbVie, Lda.  
Tel: +351 (0)21 1908400

**România**

AbbVie S.R.L.  
Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

**Sverige**

AbbVie AB  
Tel: +46 (0)8 684 44 600

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

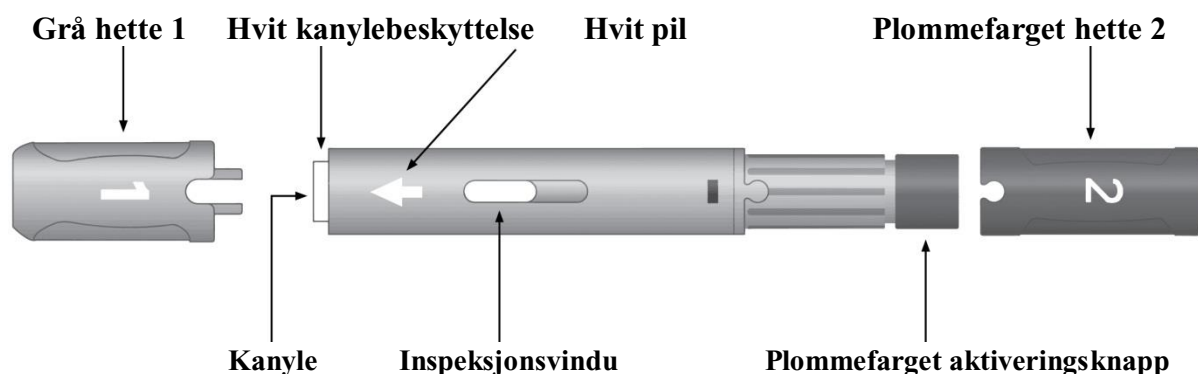
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

For å lytte til eller be om en kopi av dette pakningsvedlegget i <blindeskrift>, <større skrift> eller <lydfil> kan du kontakte den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

## 7. Hvordan du injiserer Humira

- Følgende instruksjoner forklarer hvordan du skal sette Humira på deg selv under huden (subkutant) ved bruk av den ferdigfylte pennen. Les først instruksjonene nøye og følg dem deretter steg for steg.
- Legen din, sykepleier eller farmasøyt på apotek vil forklare deg hvordan du skal injisere på deg selv.
- Ikke forsøk å injisere på deg selv før du er sikker på at du forstår hvordan du skal forberede og sette injeksjonen.
- Etter nødvendig opplæring kan du sette injeksjonen selv, eller en annen person, f.eks. et familiemedlem eller en venn kan sette den.
- Bruk hver ferdigfylt penn kun til én injeksjon.

### Humira ferdigfylt penn



### Ikke bruk den ferdigfylte pennen og ring legen din eller apotek dersom

- oppløsningen er uklar, misfarget eller har flak eller partikler i seg
- utløpsdato (EXP) har passert
- oppløsningen har vært frosset eller har vært oppbevart i direkte sollys
- den ferdigfylte pennen har falt på gulvet eller har knust

**Ikke fjern hettene før rett før du skal sette en injeksjon. Oppbevar Humira utilgjengelig for barn.**

#### STEG 1

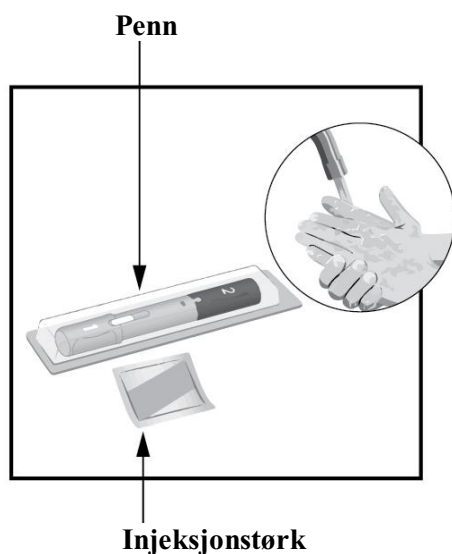
Ta Humira ut av kjøleskapet.

La Humira ligge ved romtemperatur i **15 til 30 minutter** før du setter injeksjonen.

- **Ikke** fjern den grå eller plommefargede hetten mens du tillater Humira å oppnå romtemperatur
- **Ikke** varm opp Humira på noen annen måte. F.eks. **ikke** varm den opp i en mikrobølgeovn eller i varmt vann



## STEG 2



Sjekk utløpsdatoen (EXP). **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen dersom utløpsdatoen (EXP) har passert.

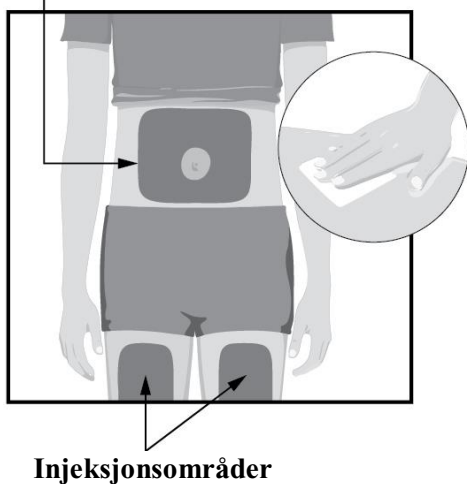
Legg følgende deler på en ren, flat overflate

- 1 ferdigfylt penn for engangsbruk og
- 1 injeksjonstørk

Vask og tørk hendene dine.

## STEG 3

### Injeksjonsområder



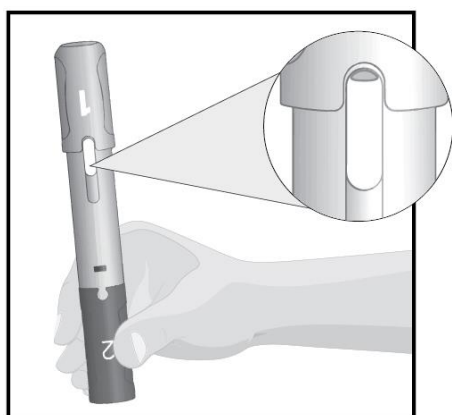
Velg et injeksjonssted:

- På framsiden av lårene dine eller
- Magen din, minst 5 cm fra navlen din
- Minst 3 cm fra ditt forrige injeksjonssted

Bruk det vedlagte injeksjonstørket og tørk injeksjonsstedet med ringbevegelser.

- **Ikke** sett en injeksjon gjennom klær
- **Ikke** sett en injeksjon i hud som er sår, rødlig, hard, har blåmerker, arr, strekkmerker eller områder med plakkpsoriasis

## STEG 4



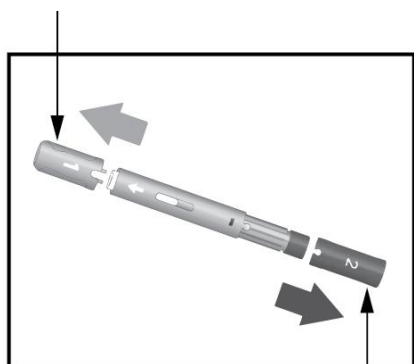
Hold den ferdigfylte pennen med den grå hetten 1 pekende oppover.

Sjekk inspeksjonsvinduet.

- Det er normalt å se 1 eller flere bobler i vinduet
- Pass på at oppløsningen er klar og fargeløs
- **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen dersom oppløsningen er uklar eller har partikler i seg
- **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen dersom den har falt i gulvet eller har knust

## STEG 5

### Hette 1



Hette 2

Dra den grå hetten 1 rett av. Kast hetten. **Ikke** sett hetten tilbake på plass igjen.

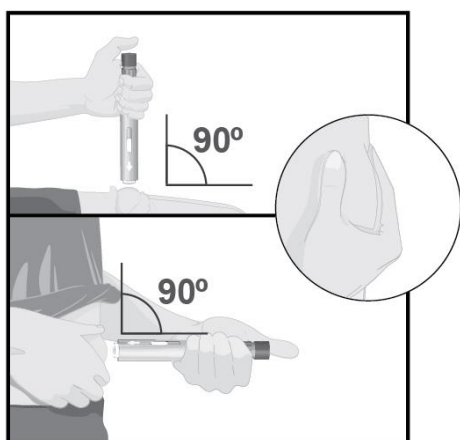
- Sjekk at kanylens lille svarte beskyttelseshylse har blitt fjernet sammen med hetten
- Det er normalt å se noen få dråper av oppløsningen komme ut av kanylen

Dra den plommefargede hetten 2 rett av. Kast hetten. **Ikke** sett hetten tilbake på plass igjen.

Den ferdigfylte pennen er nå klar til bruk.

Snud den ferdigfylte pennen slik at den hvite pilen peker mot injeksjonsstedet.

## STEG 6



Klem huden på injeksjonsstedet med den andre hånden din for å fremheve området og hold godt fast i den helt til injeksjonen er ferdig.

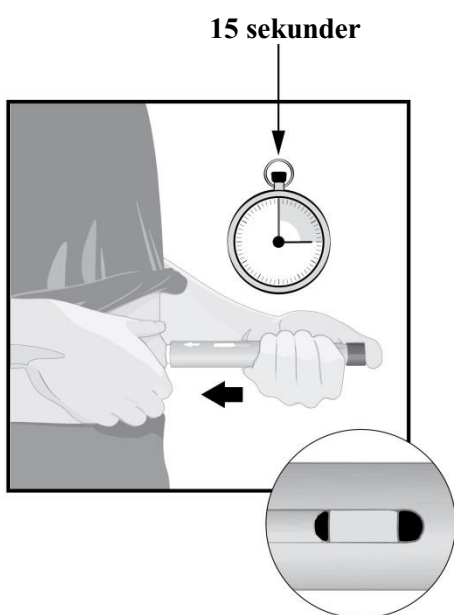
Pek den hvite pilen mot injeksjonsstedet (lår eller mage).

Plasser den hvite kanylebeskyttelsen med rett vinkel (**90 grader**) mot injeksjonsstedet.

Hold den ferdigfylte pennen slik at du kan se inspeksjonsvinduet.

**Ikke** press den plommefargede aktiveringsknappen før du er klar til å sette injeksjonen.

## STEG 7



**Press bestemt den ferdigfylte pennen inn** mot injeksjonsstedet før du starter injeksjonen.

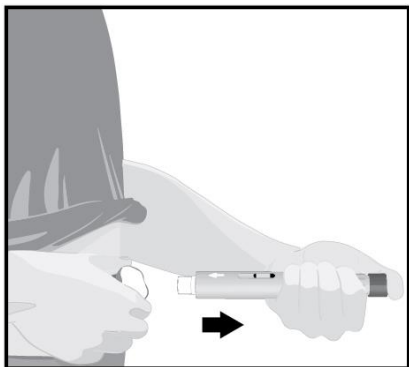
**Fortsett å presse** inn for å hindre at den ferdigfylte pennen beveger seg bort fra huden når injeksjonen settes.

**Press** den plommefargede aktiveringsknappen og tell sakte i **15 sekunder**.

- Et høyt «klikk» vil signalisere at injeksjonen har startet
- **Fortsett å presse** den ferdigfylte pennen **bestemt** inn mot injeksjonsstedet helt til injeksjonen er ferdig.

Injeksjonen er ferdig når den gule indikatoren har sluttet å bevege seg.

## STEG 8



Flytt den ferdigfylte pennen sakte vekk fra huden når injeksjonen er ferdig. Den hvite kanylebeskyttelsen vil dekke over kanylespissen.

- Det er normalt å se litt av oppløsningen på injeksjonsstedet

Dersom det er mer enn noen få dråper med oppløsning på injeksjonsstedet, kontakt legen din, sykepleier eller apotek.

Etter endt injeksjon, plasser en bomulldott eller gasbind på huden over injeksjonsstedet.

- **Ikke** gni
- Litt blødning ved injeksjonsstedet er normalt

## STEG 9

Kast den brukte ferdigfylte pennen i en spesiell avfallsbeholder slik du har fått beskjed om fra legen din, sykepleier eller apotek.

- **Ikke** resirkuler eller kast den ferdigfylte pennen i vanlig husholdningsavfall
- Oppbevar **alltid** den ferdigfylte pennen og den spesielle avfallsbeholderen utilgjengelig for barn

Hettene, injeksjonstørk, bomulldott eller gasbind, blister og kartong kan kastes i husholdningsavfallet ditt.