

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Libmyris 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver 0,4 ml endose ferdigfylt sprøyte inneholder 40 mg adalimumab.

Libmyris 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i 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.

Hjelpestof med kjent effekt.

Hver ml inneholder 1 mg polysorbat 80.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)
Klar og fargeløs oppløsning for injeksjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatisk artritt

Libmyris i kombinasjon med metotreksat er indisert til:

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

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

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

Juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

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

Entesittrelatert artritt

Libmyris 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 spondylitt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

Libmyris 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

Libmyris 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

Libmyris er indisert til behandling av aktiv og progredierende psoriasisartritt hos voksne når responsen på tidligere behandling med DMARD ikke har vært tilfredsstillende. Libmyris 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

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

Pediatrik plakkpsoriasis

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

Hidrosadenitt (HS)

Libmyris 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

Libmyris 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

Libmyris 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

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

Pediatrisk ulcerøs kolitt

Libmyris er indisert til behandlingen 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 azathioprin (AZA), eller som ikke tolererer eller har medisinske kontraindikasjoner mot slike behandlinger.

Uveitt

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

Pediatrisk uveitt

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

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

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

Libmyris er kun tilgjengelig som 40 mg ferdigfylte sprøyter, 40 mg ferdigfylt penn, 80 mg ferdigfylte sprøyter og 80 mg ferdigfylt penn. Det er derfor ikke mulig å administrere Libmyris til pasienter som trenger mindre enn en full 40 mg dose. Dersom det kreves en alternativ dose, bør andre adalimumab-produkter som tilbyr et slikt alternativ, brukes

Dosering

Revmatoid artritt

Anbefalt dose av Libmyris 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 Libmyris.

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

Doseopphold

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

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

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

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

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

Psoriasis

Anbefalt startdose av Libmyris 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 Libmyris 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.

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

Hidrosadenitt (HS)

Anbefalt dosering av Libmyris hos voksne pasienter med 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 Libmyris om nødvendig. Det anbefales at pasienten bruker en topikal antiseptisk vask på sine HS sår daglig under behandling med Libmyris.

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 Libmyris 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).

Crohns sykdom

Anbefalt induksjonsregime med Libmyris 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 Libmyris og sykdomstegn og symptomer kommer tilbake, kan Libmyris reintroduseres. Det er lite erfaring med reintroduksjon av Libmyris 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 Libmyris 40 mg annenhver uke, kan ha nytte av en økning i dosering til 40 mg Libmyris hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Noen pasienter som ikke responderer innen uke 4 kan ha nytte av fortsatt behandling til og med uke 12. Fortsettelse av behandling bør overveies nøye hos pasienter som ikke responderer i løpet av denne tiden.

Ulcerøs kolitt

Anbefalt induksjonsregime med Libmyris 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 Libmyris 40 mg annenhver uke, kan ha nytte av en økning i dosering til 40 mg Libmyris hver uke eller 80 mg annenhver uke.

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

Uveitt

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke nødvendig med justering av dosen.

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

Libmyris er kun tilgjengelig som 40 mg ferdigfylt sprøyte, 40 mg ferdigfylt penn, 80 mg ferdigfylt sprøyte og 80 mg ferdigfylt penn.. Derfor er det ikke mulig å administrere Libmyris til pediatriske pasienter som trenger mindre enn en full 40 mg dose. Dersom det kreves en alternativ dose, bør andre adalimumab-produkter som tilbyr et slikt alternativ, brukes.

Juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt fra 2 års alder

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

Tabell 1: Libmyris dosering for pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

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

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

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

Entesittrelatert artritt

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

Tabell 2: Libmyris dosering for pasienter med entesittrelatert artritt

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

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

Psoriatisk artritt og aksial spondyloartritt inkludert ankyloserende spondylitt

Det er ikke relevant å bruke adalimumab i den pediatriske populasjonen ved indikasjonene AS og psoriasisartritt.

Pediatrisk plakkpsoriasis

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

Tabell 3: Libmyris dosering for pediatriske pasienter med plakkpsoriasis

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

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

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

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

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

Hidrosadenitt hos ungdom (fra 12 år gamle, som veier minst 30 kg)

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

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

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

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 Libmyris 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 adalimumab hos barn under 12 år ved denne indikasjonen.

Pediatrisk Crohns sykdom

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

Tabell 4: Libmyris dosering for pediatriske pasienter med Crohns sykdom

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

* Libmyris er kun tilgjengelig som 40 mg ferdigfylt sprøyte, 40 mg ferdigfylt penn, 80 mg ferdigfylt sprøyte og 80 mg ferdigfylt penn. Derfor er det ikke mulig å administrere Libmyris til pasienter som krever mindre enn en full 40 mg dose.

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

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

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

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

Pediatrisk ulcerøs kolitt

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

Tabell 5: Libmyris dosing for pediatriske pasienter med ulcerøs kolitt

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

* Pediatriske pasienter som fyller 18 år mens de er på Libmyris, bør fortsette den foreskrevne vedlikeholdsdosen sin.

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

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

Pediatrisk uveitt

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

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

Tabell 6: Libmyris dosering for pediatriske pasienter med uveitt

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

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

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

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

Administrasjonsmåte

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

Libmyris er kun tilgjengelig som 40 mg ferdigfylt sprøyte, 40 mg ferdigfylt penn, 80 mg ferdigfylt sprøyte og 80 mg ferdigfylt penn. Derfor er det ikke mulig å administrere Libmyris til pasienter som trenger mindre enn en full 40 mg dose. Dersom det kreves en alternativ dose, bør andre adalimumab-produkter som tilbyr et slikt alternativ, brukes.

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

Behandling med Libmyris bør ikke startes opp hos pasienter med aktive infeksjoner, inkludert kroniske eller lokaliserte infeksjoner, før infeksjonene er under kontroll. Hos pasienter som har vært

utsatt for tuberkulose eller har reist i områder hvor det er høy risiko for tuberkulose eller endemiske mykoser, som histoplasmos, koksidioidomykose eller blastomykose, skal nytte og risiko ved behandling med Libmyris avveies før start av behandlingen (se *Andre opportunistiske infeksjoner*).

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

Alvorlige infeksjoner

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

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

Tuberkulose

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

Alle pasienter må vurderes med henblikk på både aktiv eller inaktiv ('latent') tuberkuløs infeksjon før behandling med Libmyris 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 Libmyris 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 Libmyris begynner, og i samsvar med lokale retningslinjer.

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

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

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

Andre opportunistiske infeksjoner

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

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

Reaktivering av hepatitt B

Reaktivering av hepatitt B har forekommet hos pasienter som behandles med TNF-antagonister inklusive adalimumab, og som er kroniske bærere av viruset (dvs. overflateantigen-positive). Noen tilfeller var fatale. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av Libmyris -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 Libmyris 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. Libmyris bør seponeres hos pasienter som utvikler HBV-reaktivering og effektiv antiviralterapi med passende støttebehandling bør startes.

Nevrologiske hendelser

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

Allergiske reaksjoner

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

Immunsuppresjon

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

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

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

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

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

Det er ikke utført studier som inkluderer pasienter med tidligere malignitet eller hos pasienter som fortsetter med behandling av adalimumab etter utvikling av malignitet. Ekstra varsomhet bør derfor utvises når behandling med Libmyris 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 (psoralen ultrafiolett lys type A) bør undersøkes for tilstedeværelse av ikke-melanom hudkreft før og under behandling med Libmyris. 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 storryktere. 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 adalimumab. Alle pasienter bør rådes til øyeblikkelig å søke medisinsk hjelp hvis de utvikler tegn og symptomer på bloddyskrasier (f.eks. vedvarende feber, bloduttredelser, blødninger, blekhet) under behandling med Libmyris. Seponering

av behandling med Libmyris bør vurderes hos pasienter med bekreftet signifikante hematologiske abnormaliteter.

Vaksinasjoner

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

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

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

Kongestiv hjertesvikt

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

Autoimmun aktivitet

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

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

Kirurgi

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

Tynntarmobstruksjon

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

Eldre

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

Pediatrik populasjon

Se "Vaksinasjoner" over.

Hjelpestoffer

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

Libmyris 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

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

Libmyris 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Dette legemidlet inneholder 0,4 mg polysorbat 80 i hver ferdigfylt penn. Dette tilsvarer 1 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

Kombinasjonen av Libmyris 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 Libmyris-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 α kan adalimumab som gis i løpet av graviditeten påvirke den normale immunresponsen hos nyfødte. Adalimumab skal kun brukes under graviditet dersom det er helt nødvendig.

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

Amming

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

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

inkluderer 6089 pasienter som ble behandlet med adalimumab og 3801 pasienter som fikk placebo eller aktiv kontroll i løpet av kontrollperioden.

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

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

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

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

Pediatrisk populasjon

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

Bivirkningstabell

Følgende liste av bivirkninger er basert på erfaring fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring og er vist i henhold til 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 bløtveisinfeksjoner (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 ¹⁾
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)*	Vanlige	Hudkreft unntatt melanom (inkludert basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom), godartet svulst
	Mindre vanlige	Lymfom**, solid organneoplasme (inkludert brystkreft, svulst i lunge, svulst i skjoldbruskkjertel), melanom**
	Sjeldne	Leukemi ¹⁾
	Ikke kjent	Hepatosplenisk T-cellelymfom ¹⁾ , merkelcellekarsinom (neuroendokrin karsinom av huden ¹⁾ , Kaposi sarkom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Leukopeni (inkludert nøytropeni og agranulocytose), anemi
	Vanlige	Leukocytose, trombocytopeni
	Mindre vanlige	Idiopatisk trombocytopenisk purpura
	Sjeldne	Pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet*	Vanlige	Hypersensitivitet, allergier (inkludert sesongbetenget allergi)
	Mindre vanlige	Sarkoidose ¹⁾ , vaskulitt
	Sjeldne	Anafylaksi ¹⁾
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Lipidøkning
	Vanlige	Hypokalemi, forhøyet urinsyre, unormale natriumverdier i blod, hypokalsemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Humørforandringer (inkludert depresjon), angst, søvnløshet
Nevrologiske sykdommer*	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Parestesier (inkludert hypoestesi), migrene, kompresjon av nerverot

	Mindre vanlige	Cerebrovaskulær sykdom ¹⁾ , tremor, neuropati
	Sjeldne	Multipel sklerose, Demyeliniseringsforstyrrelser (f.eks. optisk nevritt, Guillain-Barré syndrom) ¹⁾
Øyesykdommer	Vanlige	Synsforstyrrelser, konjunktivitt, blefaritt, hevelse i øye
	Mindre vanlige	Diplopi
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Svimmelhet
	Mindre vanlige	Døvhhet, øresus
Hjertesykdommer*	Vanlige	Takykardi
	Mindre vanlige	Hjerteinfarkt ¹⁾ , arytmi, kongestiv hjertesvikt
	Sjeldne	Hjertestans
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon, flushing, hematom
	Mindre vanlige	Aortaaneurisme, vaskulær arteriell okklusjon, tromboflebitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*	Vanlige	Astma, dyspné, hoste
	Mindre vanlige	Lungeemboli ¹⁾ , interstitiell lungesykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom, pneumonitt, hydrothorax ¹⁾
	Sjeldne	Lungefibrose ¹⁾
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Abdominale smerter, kvalme og oppkast
	Vanlige	Gastrointestinal blødning, dyspepsi, refluksøsofagitt (GERD), Sjøgrens syndrom
	Mindre vanlige	Pankreatitt, dysfagi, ansiktsødem
	Sjeldne	Intestinal perforasjon ¹⁾

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

Undersøkelser*	Vanlige	Koagulasjons- og blødningsforstyrrelser (inkludert forlenget aktivert partiell tromboplastintid), positiv test på autoantistoff (inkludert dobbeltkjedet DNA antistoff), forhøyet laktatdehydrogenase i blod
	Ikke kjent	Økt vekt ²⁾
Skader, forgiftninger og prosedyrerelaterte bivirkninger	Vanlige	Nedsatt tilhelning

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

** inkludert åpne forlengelsesstudier

¹⁾ inkluderer data fra spontanrapportering

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

Hidrosadenitt

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

Uveitt

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reaksjoner på injeksjonsstedet

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

Infeksjoner

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

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

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

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

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

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

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

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

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

Autoantistoffer

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

Bivirkninger i lever og galleveier

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

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

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

I fase 3 studien med adalimumab hos pasienter med pediatrik Crohns sykdom som 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 som alle ble utsatt for samtidig immundempende behandling ved baseline.

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

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

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

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

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

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

Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Revmatoid artritt

Adalimumab ble vurdert hos mer enn 3000 pasienter i alle kliniske studier på revmatoid artritt. Effekt og sikkerhet av adalimumab ble utredet i fem randomiserte, dobbeltblinde og velkontrollerte studier. Enkelte pasienter fikk behandling som varte i inntil 120 måneder. Smerter ved injeksjonsstedet forårsaket av adalimumab 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 ≥ 18 år, hvor behandlingen hadde mislyktes med minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel, hvor metotreksatdoser på 12,5 til 25 mg (10 mg ved metotreksatintoleranse) i uken ikke hadde hatt tilstrekkelig effekt, og hvor metotreksatdosen ble holdt konstant på 10 til 25 mg i uken. Doser på 20, 40 eller 80 mg adalimumab eller placebo ble gitt annenhver uke i 24 uker.

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

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

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

RA-studie V 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 adalimumab 40 mg annenhver uke/metotreksat, adalimumab 40 mg annenhver uke i monoterapi og metotreksat monoterapi, på reduksjon av tegn og symptomer og grad av progresjon i leddskade ved revmatoid artritt i 104 uker. Etter avslutning av de første 104 ukene, ble 497 pasienter inkludert i en åpen forlengelsesfase hvor adalimumab 40 mg ble gitt annenhver uke i opptil 10 år.

RA-studier VI og VII vurderte 60 pasienter hver med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt og som var ≥ 18 år. Inkluderte pasienter var enten nåværende brukere av adalimumab 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 adalimumab 40 mg/0,8 ml. Pasienter ble randomisert til å få en enkelt dose adalimumab 40 mg/0,8 ml eller adalimumab 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 adalimumab som oppnådde respons på ACR 20, 50 eller 70 i RA-studiene I, II og III var samsvarende. Resultatene for doseringen på 40 mg annenhver uke er oppsummert i tabell 8.

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

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

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

^b 40 mg adalimumab administrert annenhver uke

^c MTX = metotreksat

^{**}p < 0,01, adalimumab *versus* placebo

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

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

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

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

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

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

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

Uke 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864
^a	p-verdien er fra den parvise sammenligningen av metotreksat monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U testen.					
^b	p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U testen.					
^c	p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og metotreksat monoterapi med Mann-Whitney U testen.					

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

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

Radiografisk respons

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

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

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

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

^a metotreksat

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

^c Basert på rankanalyse

^d Joint Space Narrowing

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

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

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

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

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

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

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

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

Livskvalitet og fysisk funksjon

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

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

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

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 adalimumab 40 mg/0,8 ml og adalimumab 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 spondyloartritt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

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

I en større AS-studie I med 315 pasienter viste resultatene en statistisk signifikant forbedring av sykdomstegn og symptomene på Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) hos de pasientene som fikk adalimumab sammenlignet med placebo. Signifikant respons ble observert først i uke 2 og vedvarte i 24 uker (tabell 12).

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

Respons	Placebo N=107	Adalimumab N=208
ASAS ^a 20		
Uke 2	16 %	42 %***
Uke 12	21 %	58 %***
Uke 24	19 %	51 %***
ASAS 50		
Uke 2	3 %	16 %***
Uke 12	10 %	38 %***
Uke 24	11 %	35 %***
ASAS 70		
Uke 2	0 %	7 %**
Uke 12	5 %	23 %***
Uke 24	8 %	24 %***
BASDAI ^b 50		
Uke 2	4 %	20 %***
Uke 12	16 %	45 %***
Uke 24	15 %	42 %***

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

^a Vurderinger i AS

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

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

Aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

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

Studie nr-axSpA I

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

33 (18 %) pasienter ble samtidig behandlet med sykdomsmodifiserende anti-revmatiske legemidler, og 146 (79 %) pasienter med NSAIDs ved baseline. Den dobbeltblinde perioden ble etterfulgt av en åpen behandlingsperiode hvor pasientene får adalimumab 40 mg annenhver uke subkutant i inntil ytterligere 144 uker. Resultatene ved uke 12 viste statistisk signifikant forbedring av sykdomstegn og symptomer på aktiv nr-axSpA hos pasienter behandlet med adalimumab sammenlignet med placebo (tabell 13).

Tabell 13: Effekterespons i placebo-kontrollert studie nr-axSpA I

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

^a Assessment of SpondyloArthritis International Society

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d gjennomsnittsendring fra baseline

^e n=91 placebo og n=87 adalimumab

^f høy sensitivitet C-reaktiv protein (mg/l)

^g n=73 placebo og n=70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n=84 placebo og adalimumab

^j n=82 placebo og n=85 adalimumab

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

I den åpne forlengelsesstudien ble forbedringer i tegn og symptomer opprettholdt ved behandling med adalimumab fram til og med uke 156.

Hemming av inflammasjon

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

Livskvalitet og fysisk funksjon

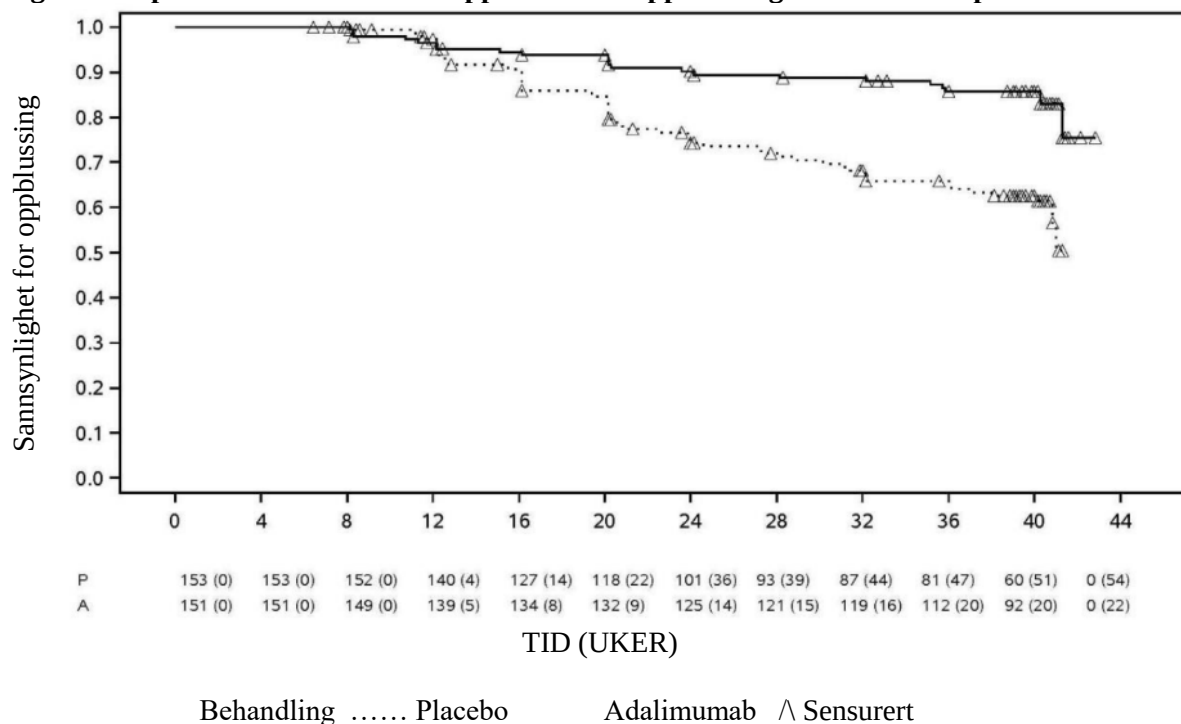
Helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble vurdert ved hjelp av spørreskjemaene HAQ-S og SF-36. adalimumab viste statistisk signifikant større forbedring i HAQ-S total score og SF-36 «Physical Component Score» (PCS) fra baseline til uke 12 sammenlignet med placebo. Forbedring i helserelatert livskvalitet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

Studie nr-axSpA II

673 pasienter med aktiv nr-axSpA (gjennomsnittlig baseline sykdomsaktivitet [BASDAI] var 7,0) som hadde en utilstrekkelig respons til ≥ 2 NSAIDs, eller en intoleranse for eller en kontraindikasjon for NSAIDs ble inkludert i den åpne studieperioden av nr-axSpA II hvor de fikk adalimumab 40 mg annenhver uke i 28 uker. Disse pasientene hadde også objektive bevis på inflammasjon i sakroilialeddene eller ryggraden vist ved MR eller forhøyet hs-CRP. Pasientene som oppnådde vedvarende remisjon i minst 12 uker ($N=305$) ($ASDAS < 1,3$ ved ukene 16, 20, 24 og 28) i løpet av den åpne studieperioden ble randomisert til å få enten fortsatt behandling med adalimumab 40 mg annenhver uke ($N=152$) eller placebo ($N=153$) i ytterligere 40 uker i en dobbeltblind, placebokontrollert periode (total studievarighet på 68 uker). Pasienter som fikk sykdomsoppbluss i løpet av den dobbeltblinde perioden fikk adalimumab 40 mg annenhver uke som «rescue»-behandling i minst 12 uker.

Primærendepunktet var andel pasienter som ikke hadde sykdomsoppbluss ved uke 68 av studien. Oppbluss var definert som $ASDAS \geq 2,1$ på to etterfølgende studiebesøk med fire ukers mellomrom. En større andel av pasientene som fikk adalimumab hadde ikke sykdomsoppbluss i løpet av den dobbeltblinde perioden sammenlignet med de som fikk placebo (70,4 % vs. 47,1 %, $p < 0,001$) (Figur 1).

Figur 1: Kaplan-Meier kurver som oppsummerer oppblussing i studie nr-axSpA II



Merk: P = Placebo (Antall i fare (oppblusset)); A = Adalimumab (Antall i fare (oppblusset)).

Blant de 68 pasientene som fikk sykdomsoppbluss i gruppen som fikk seponert behandling fullførte 65 12 uker «rescue»-behandling med adalimumab, hvorav 37 (56,9 %) gjenvant remisjon (ASDAS < 1.3) etter å ha gjenopptatt 12 uker med åpen behandling.

Ved uke 68 viste pasienter som fikk kontinuerlig adalimumab-behandling statistisk signifikant større forbedring av tegn og symptomer på aktiv nr-axSpA sammenlignet med pasienter som fikk seponert behandling i den dobbeltblinde studieperioden (tabell 14).

Tabell 14: Effekterespons i den placebokontrollerte perioden for studie nr-axSpA II

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

^a Assessment of SpondyloArthritis international Society

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

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d Delvis oppbluss er definert soma ASDAS $\geq 1,3$ men < 2,1 på 2 etterfølgende studiebesøk.

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

Psoriasisartritt

Adalimumab, 40 mg annenhver uke er undersøkt hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv psoriasisartritt i to placebokontrollerte studier, PsA-studiene I og II. PsA-studie I med 24 ukers varighet, behandlet 313 voksne pasienter som ikke hadde tilstrekkelig respons på ikke-steroid anti-inflammatorisk behandling, hvorav omtrent 50 % brukte metotreksat. PsA-studie II med 12-ukers varighet, behandlet 100 pasienter som ikke hadde tilstrekkelig respons på DMARD-behandling. Etter avslutning av begge studiene gikk 383 pasienter videre i en åpen forlengelsesstudie hvor 40 mg adalimumab ble gitt annenhver uke.

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

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

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

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

* $p < 0,05$ for alle sammenligninger mellom adalimumab og placebo

N/A ikke aktuelt

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 adalimumab eller placebo, og ved uke 48 da alle pasienter var med i den åpne delen og fikk adalimumab. En modifisert Total Sharp Score (mTSS) som inkluderte distale interfalangeale ledd (dvs. ikke identisk til TSS brukt for revmatoid artritt), var brukt.

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

Hos pasienter som var behandlet med adalimumab og som ikke viste progresjon fra behandlingsstart til uke 48 ($n = 102$), fortsatte 84 % å vise ingen radiografisk progresjon gjennom 144 uker med behandling.

Pasienter behandlet med adalimumab hadde statistisk signifikant forbedring i fysisk funksjon vurdert ved HAQ og Short Form Health Survey (SF 36), sammenlignet med placebo ved uke 24. Pasientene viste fortsatt forbedret fysisk funksjon i opptil uke 136 i den åpne forlengelsesstudien.

Psoriasis

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

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

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

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

I psoriasisstudiene I og II var et primærendepunkt andel pasienter som oppnådde PASI 75-respons fra behandlingsstart til uke 16 (se tabellene 16 og 17).

Tabell 16 Psoriasis Studie I (REVEAL) - Effektresultater ved uke 16

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

Tabell 17 Psoriasis studie II (CHAMPION) – Effektresultater ved uke 16

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Adalimumab 40 mg annenhver uke N=108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: «Klar»/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p < 0,001 Libmyris versus placebo			
^b p < 0,001 Libmyris versus metotreksat			
^c p < 0,01 Libmyris versus placebo			
^d p < 0,05 Libmyris versus metotreksat			

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

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

Totalt 347 stabile respondere deltok i en åpen forlengelsesstudie der seponering og re-behandling ble 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 adalimumab *versus* placebo hos 72 pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakksoriasis og hånd og/eller fot psoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (med oppstart én uke etter den første dosen) eller placebo i 16 uker. Ved uke 16 hadde en statistisk signifikant større andel av pasientene som fikk adalimumab oppnådd PGA score 'klar' eller 'nesten klar' for hender og/eller føtter, sammenlignet med pasientene som fikk placebo (henholdsvis 30,6 % *versus* 4,3 %, [$p = 0,014$]).

Psoriasisstudie IV sammenlignet effekt og sikkerhet av adalimumab *versus* placebo hos 217 voksne pasienter med moderat til alvorlig neglepsoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (med oppstart én uke etter den første dosen) eller placebo i 26 uker, etterfulgt av en åpen forlengelsesperiode med adalimumabbehandling i ytterligere 26 uker. Vurdering av neglepsoriasis inkluderte Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) og Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (se tabell 18). Behandling med adalimumab viste en behandlingsfordel hos pasienter med neglepsoriasis med ulik grad av hudpåvirkning ($BSA \geq 10\%$ (60 % av pasientene) og $BSA < 10\%$ og $\geq 5\%$ (40 % av pasientene)).

Tabell 18 Psoriasisstudie IV Effekresultater ved 16, 26 og 52 uker

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

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

Hidrosadenitt

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

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

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

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

Klinisk respons

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

Ved uke 12 oppnådde en signifikant høyere andel pasienter behandlet med adalimumab HiSCR versus de behandlet med placebo. Ved uke 12 opplevde en signifikant høyere andel pasienter i studien HS-II en klinisk relevant reduksjon av HS-relaterte hudsmarter (se tabell 19). Pasienter behandlet med adalimumab hadde signifikant redusert risiko for sykdomsoppbluss i løpet av de første 12 ukene med behandling.

Tabell 19: Effekteresultater etter 12 uker, HS studie I og II

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

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

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

Hos pasienter som fikk 40 mg adalimumab ukentlig med minst en delvis respons ved uke 12, var HiSCR raten ved uke 36 høyere hos pasienter som fortsatte behandling med adalimumab ukentlig, enn

hos pasienter der doseringsfrekvensen ble redusert til annenhver uke eller der behandlingen ble stoppet (se tabell 20).

Tabell 20: Andel av pasienter^a som fikk HiSCR^b ved uke 24 og 36 etter behandlingsendring fra ukentlig adalimumab ved uke 12

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

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

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

Crohns sykdom

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

Induksjon av klinisk remisjon (definert som CDAI < 150) ble vurdert i to studier, CD-studie I (CLASSIC I) og CD-studie II (GAIN). I CD-studie I ble 299 pasienter som aldri hadde brukt TNF-antagonister randomisert til en av fire behandlingsgrupper; placebo ved uke 0 og 2, 160 mg adalimumab ved uke 0 og 80 mg ved uke 2, 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2, og 40 mg ved uke 0 og 20 mg ved uke 2. I CD-studie II ble 325 pasienter som hadde mistet respons eller var intolerante for infliksimab randomisert til enten 160 mg adalimumab ved uke 0 og 80 mg ved uke 2 eller placebo ved ukene 0 og 2. Primære ikke-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 ≥ 70) ved uke 4 ble stratifisert og analysert separat fra de som ikke hadde klinisk respons ved uke 4. Nedtrapping av kortikosteroider ble tillatt etter uke 8.

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

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

	CD-studie I: Infliksimab naive pasienter			CD-studie II: Infliksimab erfarne pasienter	
	Placebo N=74	Adalimumab 80/40 mg N=75	Adalimumab 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Adalimumab 160/80 mg N=159
Uke 4					
Klinisk remisjon	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*

Klinisk respons (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**
--------------------------	------	------	--------	------	--------

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

Ved uke 4 i CD-studie III oppnådde 58 % (499/854) av pasienter klinisk respons og ble vurdert i den primære analysen. Av de som oppnådde klinisk respons ved uke 4, var 48 % tidligere behandlet med andre TNF-antagonister. Vedlikehold av remisjon og responsnivåer er vist i tabell 22. Resultater for klinisk remisjon var relativt konstante, uavhengig av tidligere behandling med TNF-antagonist.

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

Tabell 22 Vedlikehold av klinisk remisjon og respons (Prosent av pasientene)

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

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

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

^a Av de som fikk kortikosteroider ved baseline

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

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

Livskvalitet

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

Ulcerøs kolitt

Sikkerhet og effekt av flere doser adalimumab ble vurdert hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo score 6 til 12 med endoskopi subscore på 2 til 3) i randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier.

I studien UC-I ble 390 TNF-antagonistnaive pasienter randomisert til enten placebo ved uke 0 og 2, 160 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 80 mg ved uke 2, eller 80 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 40 mg ved uke 2. Etter uke 2 fikk pasientene i begge adalimumab-armene 40 mg annenhver uke. Klinisk remisjon (definert som Mayo score ≤ 2 uten subscore > 1) ble vurdert ved uke 8.

I studien UC-II fikk 248 pasienter 160 mg adalimumab ved uke 0, 80 mg ved uke 2 og deretter 40 mg annenhver uke, og 246 pasienter fikk placebo. Kliniske resultater ble vurdert for induksjon av remisjon ved uke 8 og for vedlikehold av remisjon ved uke 52.

Pasienter indusert med 160/80 mg adalimumab oppnådde klinisk remisjon versus placebo ved uke 8 i statistisk signifikant større prosentandeler i studie UC-I (henholdsvis 18 % vs. 9 %, $p=0,031$) og studie UC-II (henholdsvis 17 % vs. 9 %, $p=0,019$). Blant pasienter som ble behandlet med adalimumab i studien UC-II og som var i remisjon ved uke 8, var 21/41 (51%) også i remisjon ved uke 52.

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

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

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

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

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

* $p < 0,05$ for adalimumab vs. placebo, parvis sammenligning av proporsjoner

** $p < 0,001$ for adalimumab vs. placebo, parvis sammenligning av proporsjoner

^a Av de som mottar kortikosteroider ved baseline

Av de pasientene som hadde en respons i uke 8, oppnådde 47 % respons, 29 % var i remisjon, 41 % hadde tilheling av slimhinner, og 20 % var i steroidfri remisjon i ≥ 90 dager ved uke 52.

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

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

Forekomst av sykehusinnleggelser

I løpet av 52 uker i studiene UC-I og UC-II, ble det observert lavere forekomst av sykehusinnleggelser uansett årsak og UC-relaterte sykehusinnleggelser for behandlingsgruppen som fikk adalimumab sammenlignet med placebogruppen. Antall sykehusinnleggelser uansett årsak i adalimumabgruppen

var 0,18 per pasientår vs. 0,26 per pasientår i placebogrupper og tilsvarende utfall for UC-relaterte sykehusinnleggelser var 0,12 per pasientår vs. 0,22 per pasientår.

Livskvalitet

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

Uveitt

I to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (UV I og II) ble sikkerhet og effekt av adalimumab vurdert hos voksne pasienter med ikke-infeksiøs intermediær, posterior og panuveitt, med unntak av pasienter med isolert anterior uveitt. Pasienter fikk placebo eller adalimumab med en oppstartsdose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg annenhver uke med start én uke etter oppstartsdosen. Samtidig behandling med stabile doser av ett ikke-biologisk immunsuppressivt legemiddel var tillatt.

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

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

Klinisk respons

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

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

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

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

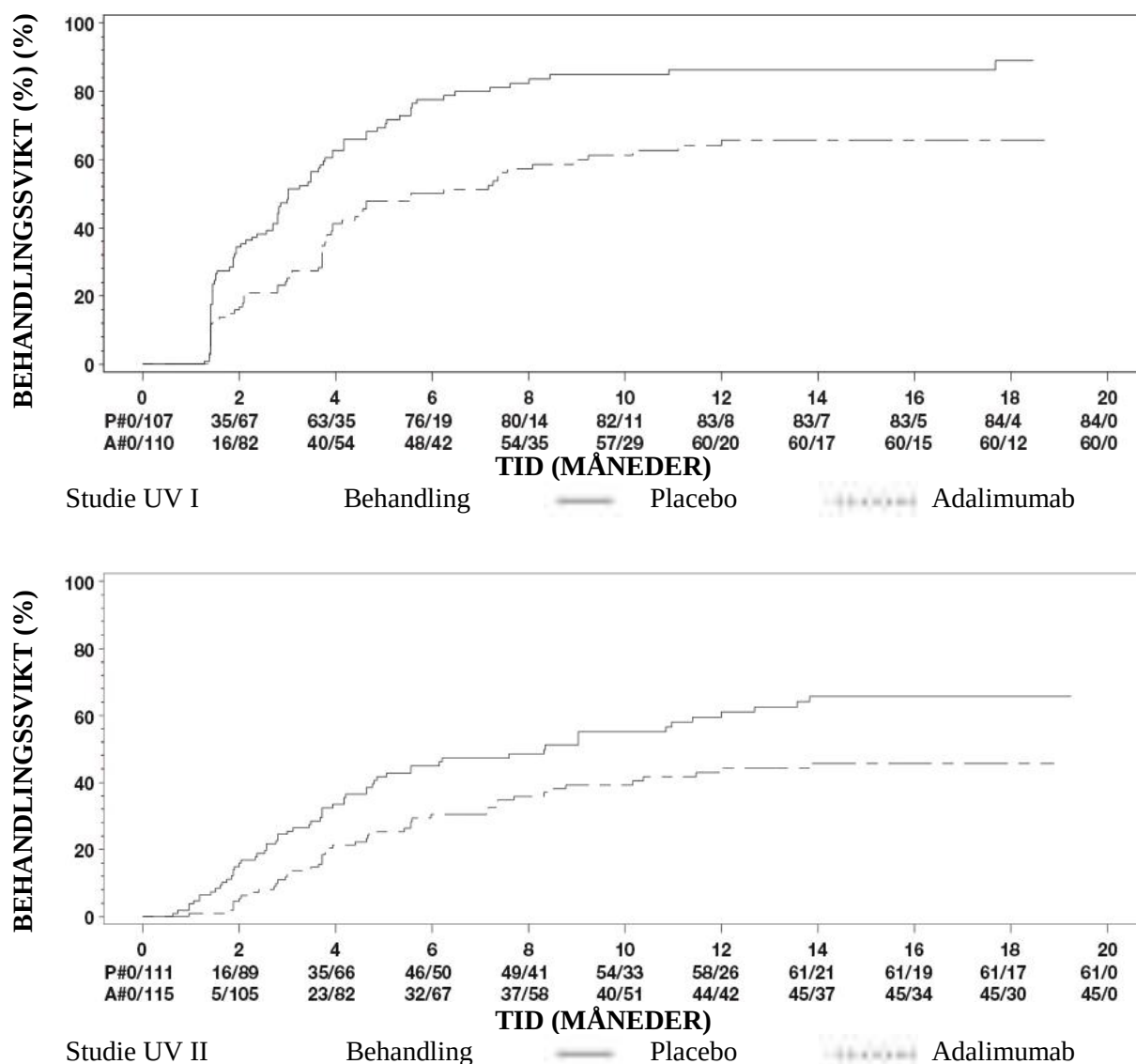
^a HR av adalimumab vs placebo fra «proportional hazards regression» med behandling som faktor.

^b

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

^d NE = kan ikke estimeres. Færre enn halvparten av risikopasientene hadde en hendelse.

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



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

I studie UV I ble statistisk signifikante forskjeller i favør av adalimumab *versus* placebo observert for hver komponent 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 adalimumab ble vist for de fleste subscores med statistisk signifikante gjennomsnittlige forskjeller for generelt syn, øyesmerter, nærsyn, psykisk helse og total score i studie UV I, og for generelt syn og psykisk helse i studie UV II. Synsrelaterte effekter som ikke var numerisk i favør adalimumab var fargesyn i studie UV I og fargesyn, sidesyn og nærsyn i studie UV II.

Immunogenisitet

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

Pediatrik populasjon

Juvenil idiopatisk artritt (JIA)

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)

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

pJIA I

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppestudie hos 171 barn (4-17 år) med polyartikulær JIA. I den 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/m² opptil maksimum 40 mg adalimumab annenhver uke i 16 uker. Spredning av pasientene med hensyn til alder, minimum-, median- og maksimumdose under OL LI-fasen er vist i tabell 25.

Tabell 25

Pasienters aldersspredning og 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 adalimumab 24 mg/m² opptil maksimum 40 mg eller placebo annenhver uke i ytterligere 32 uker eller inntil sykdommen blusset opp. Kriterier for sykdomsoppbluss

var definert som en forverring av ≥ 30 % siden behandlingsstart i ≥ 3 av 6 pediatrik ACR kjernekriterier, ≥ 2 aktive ledd og forbedring av > 30 % hos ikke flere enn 1 av 6 kriterier. Etter 32 uker eller ved sykdomsoppbluss kunne pasientene inkluderes i den åpne forlengelsesfasen (open-label extension phase, 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	Adalimumab /MTX (n = 38)	Placebo/MTX (n = 37)	Adalimumab (n = 30)	Placebo (n = 28)
Sykdomsoppblussing ved slutten av 32 uker ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Mediantiden til sykdomsoppblussing	> 32 uker	20 uker	> 32 uker	14 uker

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

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

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

pJIA-II

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

Ped ACR 30-respons var 93,5 % og 90,0 % ved henholdsvis uke 12 og uke 24 ved bruk av observert data tilnærming. 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 adalimumab gjennom hele denne perioden. I alt ble 20 personer behandlet i 60 uker eller lenger.

Entesittrelatert artritt

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet studie hos 46 pediatriske pasienter (6 til 17 år) med moderat entesittrelatert artritt. Pasientene ble randomisert til behandling med enten 24 mg/m² kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg adalimumab, eller placebo annenhver uke i 12 uker. Den dobbeltblinde perioden ble etterfulgt av en åpen periode, hvor

pasientene fikk 24 mg/m² kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg adalimumab subkutant annenhver uke i opptil ytterligere 192 uker. Det primære endepunktet var den prosentvise endring, fra baseline til uke 12, i antall aktive ledd med artritt (hevelse, som ikke skyldes misdannelse, eller ledd med tap av bevegelse pluss smerter og/eller ømhet), som ble oppnådd med gjennomsnittlig prosentvis nedgang på -62,6 % (median prosent endring -88,9 %) hos pasienter i adalimumab -gruppen sammenlignet med -11,6 % (median prosent endring -50,0 %) hos pasienter i placebogruppen. Forbedring i antall aktive ledd med artritt ble opprettholdt til og med uke 156 for 26 av 31 (84 %) pasienter i adalimumab -gruppen som forble i den åpne perioden av studien. Selv om det ikke er statistisk signifikant, viste de fleste av pasientene klinisk bedring i sekundære endepunkter som antall områder med entesitt, antall ømme ledd, antall hovne ledd, pediatrik ACR 50-respons, og pediatrik ACR 70-respons.

Pediatrik plakksoriasis

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

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

Tabell 27: Pediatrik plakksoriasis – effektresultater ved uke 16

	MTX ^a N=37	Adalimumab 0,8 mg/kg annenhver uke N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: «Klar»/minimal ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
^a MTX = metotreksat ^b p=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg vs. MTX ^c p=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg vs. MTX		

Pasienter som oppnådde PASI 75 og PGA «klar» eller minimal fikk stoppet behandlingen i opptil 36 uker og ble overvåket for tap av sykdomskontroll (f.eks. 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 adalimumab hos ungdom med HS. Effekten av adalimumab for behandling av ungdom med HS er forventet basert på demonstrert effekt og eksponering-respons forhold hos voksne pasienter med HS og sannsynligheten for at sykdomsforløpet, patofysiologi og effekt av legemidlet er vesentlig lik som for voksne ved de samme eksponeringsnivåer. Sikkerheten av den anbefalte dosen for adalimumab hos ungdom med HS er basert på sikkerhetsprofilen observert på tvers av indikasjonene ved bruk hos både voksne og pediatrike pasienter ved lik eller hyppigere dosering (se pkt. 5.2).

Pediatrisk Crohns sykdom

Adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet klinisk studie designet for å 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

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

Tabell 30 Pediatrisk CD studie Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler og fistel remisjon			
	Standard dose 40/20 mg annenhver uke	Lav dose 20/10 mg annenhver uke	P-verdi¹
Seponering av kortikosteroider	N= 33	N=38	
Uke 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Uke 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Seponering av immunmodulerende midler²	N=60	N=57	
Uke 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistel remisjon³	N=15	N=21	
Uke 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Uke 52	40,0 %	23,8 %	0,303

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

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

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

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

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

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

Pediatrisk ulcerøs kolitt

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

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

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

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

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

Effektrresultater

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

Kliniske remisjonsrater iht. PMS ved uke 8 for pasienter i hver av de dobbeltblindede adalimumab-induksjonsgruppene er vist i tabell 31.

Tabell 31: Klinisk remisjon per PMS ved 8 uker

	Adalimumab^a Maksimalt 160 mg ved uke 0 / Placebo ved uke 1 N=30	Adalimumab^{b, c} Maksimalt 160 mg ved uke 0 og uke 1 N=47
Klinisk remisjon	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimal 160 mg) ved uke 0, placebo ved uke 1, og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uke 2

^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimal 160 mg) ved uke 0, placebo ved uke 1, og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uke 2

^c Ikke inkludert åpen induksjonsdose med adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uke 0 og uke 1, og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uke 2

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

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

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

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

Kortikosteroidfri remisjon hos uke 8 PMS- respondere ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
---	---------------	---------------

^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke
^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke
^c Hos pasienter som fikk samtidige kortikosteroider ved baseline
Merknad: Pasienter med manglende verdier ved uke 52 eller som ble randomisert til å få re-induksjon eller vedlikeholdsbehandling ble ansett som ikke-responderere ved uke 52 endepunkter

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

Tabell 33: Endepunktresultater iht. PUCAI

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

^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0, placebo i uke 1, og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2
^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1, og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2
^c Inkluderer ikke åpen induksjonsdose med adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1, og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2
^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke
^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke
Merknad 1: Begge induksjonsgruppene fikk 0,6 mg/kg (maksomalt 40 mg) i uke 4 og 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 var randomiosert til å få gjentatt induksjons- eller vedlikeholdsbehandling ble ansett som ikke-responderende for endepunktene ved uke 52

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

Livskvalitet

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

Kliniske forbedringer (økninger) av betydning fra baseline i veksthastighet ble observert i gruppene behandlet med adalimumab, og kliniske forbedringer (økninger) av betydning fra baseline i Body

Mass Index ble observert hos pasienter som fikk høy vedlikeholdsdose på maksimalt 40 mg (0,6 mg/kg) hver uke.

Pediatrisk uveitt

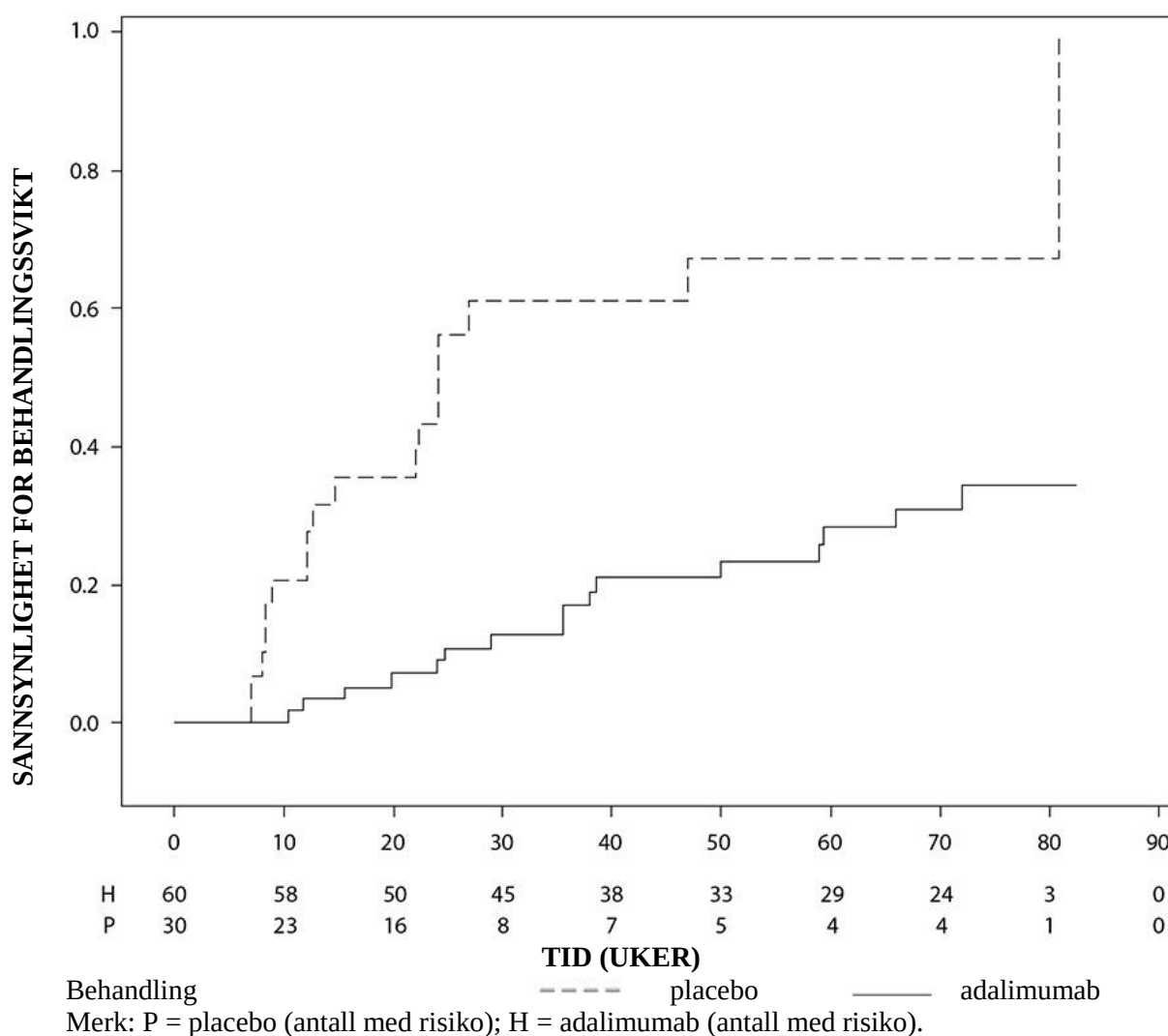
Sikkerhet og effekt av adalimumab ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 90 pediatriske pasienter mellom 2 og < 18 år med aktiv JIA-assosiert ikke-infeksiøs fremre uveitt, som ikke responderte på behandling etter minst 12 ukers behandling med metotreksat. Pasientene fikk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

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

Klinisk respons

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

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



5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

Etter subkutan administrasjon av en enkeltdose på 40 mg er absorpsjonen og distribusjonen av adalimumab langsom, med maksimale serumkonsentrasjoner etter omkring 5 dager. Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengeligheten for adalimumab estimert fra tre studier etter en enkeltdose på 40 mg gitt subkutan var 64 %. Etter enkeltdoser administrert intravenøst i området 0,25 til 10 mg/kg var konsentrasjonene proporsjonale med dosen. Etter doser på 0,5 mg/kg (~40 mg) varierte clearance fra 11 til 15 ml/time, distribusjonsvolumet (V_{ss}) varierte fra 5 til 6 liter, og den gjennomsnittlige 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/m² (maksimum 40 mg) subkutan annenhver uke hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) i alderen 4 til 17 år, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state (verdier målt fra uke 20 til 48) på $5,6 \pm 5,6$ mikrog/ml (102 % CV) uten samtidig bruk av metotreksat og $10,9 \pm 5,2$ mikrog/ml (47,7 % CV) ved samtidig bruk av metotreksat.

Hos pasienter med polyartikulær JIA i alderen 2 til < 4 år eller fra 4 år og oppover og med kroppsvekt < 15 kg dosert med 24 mg/m², var gjennomsnittlig 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/m² (maksimum 40 mg) subkutan annenhver uke hos pasienter med entesittrelatert artritt i alderen 6 til 17 år, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state (verdier målt ved uke 24) på $8,8 \pm 6,6$ 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 adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 80 mg ved uke 2 en bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 7 til 8 mikrog/ml ved uke 2 og uke 4. Gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon i serum ved steady-state fra uke 12 til og med uke 36 var ca. 8 til 10 mikrog/ml under behandling med 40 mg adalimumab hver uke.

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

kroppsvekt og tilstrekkelig respons ha fordel av å bli behandlet med anbefalt dosering for voksne på 40 mg hver uke.

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

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

For pasienter som fortsatte på deres randomiserte behandling var gjennomsnittlige ($\pm$ SD) bunnkonsentrasjoner av adalimumab ved uke 52 $9,5 \pm 5,6$ mikrog/ml for gruppen som fikk standard dose og $3,5 \pm 2,2$ mikrog/ml for gruppen som fikk lav dose. Gjennomsnittlige bunnkonsentrasjoner ble vedlikeholdt hos pasienter som fortsatte på adalimumab behandling annenhver uke i 52 uker. For pasienter som økte dosen fra annenhver uke til ukentlig regime var gjennomsnittlige ($\pm$ SD) 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 adalimumab ved uke 0, etterfulgt av 80 mg adalimumab ved uke 2. Gjennomsnittlige bunnnivåer ved steady-state på ca. 8 mikrog/ml ble observert hos pasienter med ulcerøs kolitt som fikk vedlikeholdsdose 40 mg adalimumab annenhver uke.

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

Farmakokinetisk 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 pediatrike pasienter ≥ 40 kg med CD og UC).

Eksposering-responsforhold i pediatrik 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).

Eliminasjon

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

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumklorid
Sukrose
Polysorbat 80 (E 433)
Vann for injeksjoner
Saltsyre (for pH-justering)
Natriumhydroksid (for pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

En enkelt ferdigfylt sprøyte eller ferdigfylt penn kan oppbevares ved temperaturer opptil maksimalt 25 °C for en periode på opptil 30 dager. Den ferdigfylte sprøyten eller ferdigfylte pennen skal beskyttes mot lys og må kastes hvis den ikke brukes innen 30 dager.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Libmyris 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i en ferdigfylt type I glass-sprøyte med en fast 29-gauge nål, forlengede fingerflenser og kanylebeskyttelse og en stempelstopper (bromobutylgummi).

Pakkestørrelser: 1, 2 eller 6 ferdigfylt(e) sprøyte(r) pakket i en PVC/PE-blister, med 1, 2 eller 6 injeksjonstørk.

Libmyris 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt nålebasert injeksjonssystem (autoinjektor) som inneholder en ferdigfylt type I glass-sprøyte med en fast 29-gauge nål og en stempelstopper (bromobetyl-gummi). Pennen er en engangs, håndholdt, mekanisk anordning.

Pakkestørrelser: 1, 2 eller 6 ferdigfylt(e) penn(er) pakket i en PVC/PE-blister, med 1, 2 eller 6 injeksjonstørk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Libmyris 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

EU/1/21/1590/001
EU/1/21/1590/002
EU/1/21/1590/003

Libmyris 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

EU/1/21/1590/004
EU/1/21/1590/005
EU/1/21/1590/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. november 2021

10. OPPDATERINGSDATO

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

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Libmyris 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Libmyris 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Libmyris 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Hver 0,8 ml endose ferdigfylt sprøyte inneholder 80 mg adalimumab.

Libmyris 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.

Hjelpestof med kjent effekt.

Hver ml inneholder 1 mg polysorbat 80.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)
Klar og fargeløs oppløsning for injeksjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatisk artritt

Libmyris i kombinasjon med metotreksat er indisert til:

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

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

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

Psoriasis

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

Hidrosadenitt (HS)

Libmyris 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

Libmyris 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

Libmyris 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

Libmyris 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

Libmyris er indisert til behandlingen 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 azathioprin (AZA), eller som ikke tolererer eller har medisinske kontraindikasjoner mot slike behandlinger.

Uveitt

Libmyris 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

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

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

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

Libmyris er kun tilgjengelig som 40 mg ferdigfylte sprøyter, 40 mg ferdigfylt penn, 80 mg ferdigfylte sprøyter og 80 mg ferdigfylt penn. Det er derfor ikke mulig å administrere Libmyris til pasienter som trenger mindre enn en full 40 mg dose. Dersom det kreves en alternativ dose, bør andre adalimumab-produkter som tilbyr et slikt alternativ, brukes

Dosering

Revmatoid artritt

Anbefalt dose av Libmyris 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 Libmyris.

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

Psoriasis

Anbefalt startdose av Libmyris til voksne pasienter er 80 mg gitt subkutan etterfulgt av 40 mg subkutan etter en uke, og deretter 40 mg annenhver uke. Libmyris 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte og/eller ferdigfylt penn er tilgjengelig for vedlikeholdsdose.

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 Libmyris 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.

Hidrosadenitt (HS)

Anbefalt dosering av Libmyris hos voksne pasienter med 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 en dose på 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. Behandling med antibiotika kan fortsette under behandling med Libmyris om nødvendig. Det anbefales at pasienten bruker en topikal antiseptisk vask på sine HS sår daglig under behandling med Libmyris.

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 Libmyris 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).

Crohns sykdom

Anbefalt induksjonsregime med Libmyris 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 Libmyris og sykdomstegn og symptomer kommer tilbake, kan Libmyris reintroduseres. Det er lite erfaring med reintroduksjon av Libmyris 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 Libmyris 40 mg annenhver uke, kan ha nytte av en økning i dosering til 40 mg Libmyris hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Noen pasienter som ikke responderer innen uke 4 kan ha nytte av fortsatt behandling til og med uke 12. Fortsettelse av behandling bør overveies nøye hos pasienter som ikke responderer i løpet av denne tiden.

Ulcerøs kolitt

Anbefalt induksjonsregime med Libmyris 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 Libmyris 40 mg annenhver uke, kan ha nytte av en økning i dosering til 40 mg Libmyris hver uke eller 80 mg annenhver uke.

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

Uveitt

Anbefalt startdose av Libmyris til voksne pasienter med uveitt er 80 mg etterfulgt av 40 mg etter en uke, og deretter 40 mg annenhver uke. Libmyris 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte og/eller ferdigfylt penn er tilgjengelig for vedlikeholdsdose. Det er begrenset erfaring med oppstart av behandling med Libmyris alene. Behandling med Libmyris kan startes i kombinasjon med kortikosteroider og/eller med andre ikke-biologiske immunmodulerende midler. To uker etter oppstart av behandling med Libmyris kan samtidig behandling med kortikosteroider trappes ned i henhold til klinisk praksis.

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

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke nødvendig med justering av dosen.

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

Libmyris er kun tilgjengelig som 40 mg ferdigfylt sprøyte, 40 mg ferdigfylt penn, 80 mg ferdigfylt sprøyte og 80 mg ferdigfylt penn. Derfor er det ikke mulig å administrere Libmyris til pediatriske pasienter som trenger mindre enn en full 40 mg dose. Dersom det kreves en alternativ dose, bør andre adalimumab-produkter som tilbyr et slikt alternativ, brukes.

Pediatrisk plakkpsoriasis

Sikkerhet og effekt av adalimumab hos barn i alderen 4 til 17 har blitt fastslått for plakkpsoriasis. Anbefalt dose av Libmyris maksimum 40 mg per dosering.

Hidrosadenitt for ungdom (fra 12 år gamle, som veier minst 30 kg)

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

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

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

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 Libmyris 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 adalimumab hos barn under 12 år ved denne indikasjonen.

Pediatrisk Crohns sykdom

Anbefalt dose av Libmyris for pasienter fra 6 til 17 år med Crohns sykdom er basert på kroppsvekt (tabell 1). Libmyris administreres som subkutan injeksjon.

Tabell 1: Libmyris dosering for pediatriske pasienter med Crohns sykdom

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

* Libmyris er kun tilgjengelig som 40 mg ferdigfylt sprøyte, 40 mg ferdigfylt penn, 80 mg ferdigfylt sprøyte og 80 mg ferdigfylt penn. Derfor er det ikke mulig å administrere Libmyris til pasienter som krever mindre enn en full 40 mg dose.

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

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

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

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

Libmyris er kun tilgjengelig som 40 mg ferdigfylt sprøyte, 40 mg ferdigfylt penn og 80 mg ferdigfylt sprøyte. Derfor er det ikke mulig å administrere Libmyris til pediatriske pasienter som krever mindre enn en full 40 mg dose. Dersom det kreves en alternativ dose, bør andre adalimumab-produkter som tilbyr et slikt alternativ, brukes.

Pediatrisk ulcerøs kolitt

Anbefalt dose av Libmyris for pasienter fra 6 til 17 år med ulcerøs kolitt er basert på kroppsvekt (tabell 2). Libmyris administreres som subkutan injeksjon.

Tabell 2: Libmyris dosing for pediatriske pasienter med ulcerøs kolitt

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

* Pediatriske pasienter som fyller 18 år mens de er på Libmyris, bør fortsette den foreskrevne vedlikeholdsdosen sin.

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

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

Pediatrisk uveitt

Anbefalt dose av Libmyris for pediatriske pasienter over 2 år med uveitt er basert på kroppsvekt (tabell 3). Libmyris administreres som subkutan injeksjon.

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

Tabell 3: Libmyris dosering for pediatriske pasienter med uveitt

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

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

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

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

Administrasjonsmåte

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

Libmyris er kun tilgjengelig som 40 mg ferdigfylt sprøyte, 40 mg ferdigfylt penn, 80 mg ferdigfylt sprøyte og 80 mg ferdigfylt penn. Derfor er det ikke mulig å administrere Libmyris til pasienter som trenger mindre enn en full 40 mg dose. Dersom det kreves en alternativ dose, bør andre adalimumab-produkter som tilbyr et slikt alternativ, brukes.

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

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

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

Alvorlige infeksjoner

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

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

Tuberkulose

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

Alle pasienter må vurderes med henblikk på både aktiv eller inaktiv ('latent') tuberkuløs infeksjon før behandling med Libmyris 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 Libmyris 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 Libmyris begynner, og i samsvar med lokale retningslinjer.

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

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

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

Andre opportunistiske infeksjoner

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

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

Reaktivering av hepatitt B

Reaktivering av hepatitt B har forekommet hos pasienter som behandles med TNF-antagonister inklusive adalimumab, og som er kroniske bærere av viruset (dvs. overflateantigen-positive). Noen tilfeller var fatale. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av Libmyris -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 Libmyris 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. Libmyris bør seponeres hos pasienter som utvikler HBV-reaktivering og effektiv antiviralterapi med passende støttebehandling bør startes.

Nevrologiske hendelser

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

Allergiske reaksjoner

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

Immunsuppresjon

I en studie med 64 pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med adalimumab, ble det ikke funnet bevis for nedsettelse av forsinket hypersensitivitet, nedsettelse av immunglobulinnivåer eller forandring av telte effektor T-, B-, NK-celler, monocytter/makrofager og 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 adalimumab har skjedd hos unge voksne som samtidig ble behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin for inflammatorisk tarmsykdom. Den potensielle risikoen ved samtidig bruk av azatioprin eller 6-merkaptopurin og Libmyris bør vurderes nøye. Man kan ikke utelukke en risiko for å utvikle hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter som behandles med Libmyris (se pkt. 4.8).

Det er ikke utført studier som inkluderer pasienter med tidligere malignitet eller hos pasienter som fortsetter med behandling av adalimumab etter utvikling av malignitet. Ekstra varsomhet bør derfor utvises når behandling med Libmyris 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 (psoralen ultrafiolett lys type A) bør undersøkes for tilstedeværelse av ikke-melanom hudkreft før og under behandling med Libmyris. 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 adalimumab. Alle pasienter bør rådes til øyeblikkelig å søke medisinsk hjelp hvis de utvikler tegn og symptomer på bloddyskrasier (f.eks. vedvarende feber, bloduttredelser, blødninger, blekhet) under behandling med Libmyris. Seponering av behandling med Libmyris bør vurderes hos pasienter med bekreftet signifikante hematologiske abnormaliteter.

Vaksinasjoner

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

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

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

Kongestiv hjertesvikt

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

Autoimmun aktivitet

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

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

Kirurgi

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

Tynntarmobstruksjon

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

Eldre

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

Pediatrik populasjon

Se "Vaksinasjoner" over.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 0,8 ml, dvs. er hovedsakelig «natriumfritt».

Libmyris 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

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

Libmyris 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Dette legemidlet inneholder 0,8 mg polysorbat 80 i hver ferdigfylt penn. Dette tilsvarer 1 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

Kombinasjonen av Libmyris 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 Libmyris-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 utvalgstørrelse og ikke-randomisert design.

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

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

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

Amming

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

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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

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

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

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

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 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

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 mycobactrium avium kompleks-infeksjon), bakterieinfeksjoner, øyeinfeksjoner, divertikulitt ¹⁾
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)*	Vanlige	Hudkreft unntatt melanom (inkludert basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom), godartet svulst
	Mindre vanlige	Lymfom**, solid organneoplasme (inkludert brystkreft, svulst i lunge, svulst i skjoldbruskkjertel), melanom**
	Sjeldne	Leukemi ¹⁾
	Ikke kjent	Hepatosplenisk T-cellelymfom ¹⁾ , merkelcellekarsinom (neuroendokrin karsinom av huden ¹⁾ , Kaposi sarkom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Leukopeni (inkludert nøyтроpeni og agranulocytose), anemi
	Vanlige	Leukocytose, trombocytopeni
	Mindre vanlige	Idiopatisk trombocytopenisk purpura
	Sjeldne	Pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet*	Vanlige	Hypersensitivitet, allergier (inkludert sesongbetenget allergi)
	Mindre vanlige	Sarkoidose ¹⁾ , vaskulitt
	Sjeldne	Anafylaksi ¹⁾
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Lipidøkning
	Vanlige	Hypokalemi, forhøyet urinsyre, unormale natriumverdier i blod, hypokalsemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering

Psykiatriske lidelser	Vanlige	Humørforandringer (inkludert depresjon), angst, søvnløshet
Nevrologiske sykdommer*	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Parestesier (inkludert hypoestesi), migrene, kompresjon av nerverot
	Mindre vanlige	Cerebrovaskulær sykdom ¹⁾ , tremor, neuropati
	Sjeldne	Multipel sklerose, Demyeliniseringsforstyrrelser (f.eks. optisk nevritt, Guillain-Barré syndrom) ¹⁾
Øyesykdommer	Vanlige	Synsforstyrrelser, konjunktivitt, blefaritt, hevelse i øye
	Mindre vanlige	Diplopi
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Svimmelhet
	Mindre vanlige	Døvhets, øresus
Hjertesykdommer*	Vanlige	Takykardi
	Mindre vanlige	Hjerteinfarkt ¹⁾ , arytmi, kongestiv hjertesvikt
	Sjeldne	Hjertestans
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon, flushing, hematoma
	Mindre vanlige	Aortaaneurisme, vaskulær arteriell okklusjon, tromboflebitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*	Vanlige	Astma, dyspné, hoste
	Mindre vanlige	Lungeemboli ¹⁾ , interstitiell lungesykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom, pneumonitt, hydrothorax ¹⁾
	Sjeldne	Lungefibrose ¹⁾
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Abdominale smerter, kvalme og oppkast
	Vanlige	Gastrointestinal blødning, dyspepsi,

		refluksøsofagitt (GERD), Sjøgrens syndrom
	Mindre vanlige	Pankreatitt, dysfagi, ansiktsødem
	Sjeldne	Intestinal perforasjon ¹⁾
Sykdommer i lever og galleveier*	Svært vanlige	Stigning i leverenzymmer
	Mindre vanlige	Kolecystitt og kolelittiasis, hepatisk steatose, forhøyet bilirubin i blod
	Sjeldne	Hepatitt, reaktivering av Hepatitt B ¹⁾ , autoimmun hepatitt ¹⁾
	Ikke kjent	Leversvikt ¹⁾
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett (inkludert eksfoliativt utslett)
	Vanlige	Forverring eller nytt tilfelle av psoriasis (inkludert palmoplantar pustuløs psoriasis) ¹⁾ , urtikaria, blåmerker (inkludert purpura), dermatitt (inkludert eksem), onychoclasia, hyperhidrose, alopeci ¹⁾ , pruritus
	Mindre vanlige	Nattesvette, arrdannelse
	Sjeldne	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnson syndrom ¹⁾ , angioødem ¹⁾ , kutan vaskulitt ¹⁾ , lichenoid hudreaksjon ¹⁾
	Ikke kjent	Forverring av dermatomyositt symptomer ¹⁾
Sykdommer i muskler og bindevev	Svært vanlige	Smerter i skjelett og muskulatur
	Vanlige	Muskelspasmer (inkludert forhøyet kreatinfosfokinase i blod)
	Mindre vanlige	Rabdomyolyse, systemisk lupus erythematosus
	Sjeldne	Lupus-lignende syndrom ¹⁾
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Nedsatt nyrefunksjon, hematuri
	Mindre vanlige	Nøkturi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Eretil dysfunksjon

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*	Svært vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert erytem på injeksjonsstedet)
	Vanlige	Brystsmerter, ødem, pyreksi ¹⁾
	Mindre vanlige	Inflammasjon
Undersøkelser*	Vanlige	Koagulasjons- og blødningsforstyrrelser (inkludert forlenget aktivert partiell tromboplastintid), positiv test på autoantistoff (inkludert dobbeltkjedet DNA antistoff), forhøyet laktatdehydrogenase i blod
	Ikke kjent	Økt vekt ²⁾
Skader, forgiftninger og prosedyrerelaterte bivirkninger	Vanlige	Nedsatt tilhelning

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

** inkludert åpne forlengelsesstudier

¹⁾ inkluderer data fra spontanrapportering

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

Hidrosadenitt

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

Uveitt

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reaksjoner på injeksjonsstedet

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

Infeksjoner

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

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

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

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

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

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

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

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

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

Autoantistoffer

Serumprøver fra pasienter ble analysert for autoantistoffer på flere tidspunkter i studiene I – V ved revmatoid artritt. Blant pasienter med negative verdier ved baseline for antinukleære antistoff i disse studiene ble 11,9 % av pasientene som ble behandlet med adalimumab og 8,1 % av pasientene i kontrollgruppene angitt å ha positive verdier ved uke 24. To pasienter av de 3441 som ble behandlet med adalimumab i alle studiene av revmatoid artritt og psoriasisartritt utviklet kliniske tegn på

nyutviklet lupuslignende syndrom. Pasientene ble bedre etter at behandlingen ble avbrutt. Ingen pasienter utviklet lupusnefritt eller symptomer i sentralnervesystemet.

Bivirkninger i lever og galleveier

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Revmatoid artritt

Adalimumab ble vurdert hos mer enn 3000 pasienter i alle kliniske studier på revmatoid artritt. Effekt og sikkerhet av adalimumab ble utredet i fem randomiserte, dobbeltblinde og velkontrollerte studier. Enkelte pasienter fikk behandling som varte i inntil 120 måneder. Smerter ved injeksjonsstedet forårsaket av adalimumab 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 ≥ 18 år, hvor behandlingen hadde mislyktes med minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel, hvor metotreksatdoser på 12,5 til 25 mg (10 mg ved metotreksatintoleranse) i uken ikke hadde hatt tilstrekkelig effekt, og hvor metotreksatdosen ble holdt konstant på 10 til 25 mg i uken. Doser på 20, 40 eller 80 mg adalimumab eller placebo ble gitt annenhver uke i 24 uker.

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

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

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

RA-studie V 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 adalimumab 40 mg annenhver uke/metotreksat, adalimumab 40 mg annenhver uke i monoterapi og metotreksat monoterapi, på reduksjon av tegn og symptomer og grad av progresjon i leddskade ved revmatoid artritt i 104 uker. Etter avslutning av de første 104 ukene, ble 497 pasienter inkludert i en åpen forlengelsesfase hvor adalimumab 40 mg ble gitt annenhver uke i opptil 10 år.

RA-studier VI og VII vurderte 60 pasienter hver med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt og som var ≥ 18 år. Inkluderte pasienter var enten nåværende brukere av adalimumab 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 adalimumab 40 mg/0,8 ml. Pasienter ble randomisert til å få en enkelt dose adalimumab 40 mg/0,8 ml eller adalimumab 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 adalimumab som oppnådde respons på ACR 20, 50 eller 70 i RA-studiene I, II og III var samsvarende. Resultatene for doseringen på 40 mg annenhver uke er oppsummert i tabell 5.

Tabell 5: ACR-respons i placebokontrollerte studier (prosentandel av pasientene)

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

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

^b 40 mg adalimumab administrert annenhver uke

^c MTX = metotreksat

^{**}p < 0,01, adalimumab versus placebo

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

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

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

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

I RA-studie V med pasienter med tidlig revmatoid artritt og som ikke tidligere var behandlet med metotreksat, førte kombinasjonsbehandlingen med adalimumab og metotreksat til raskere og signifikant større ACR-responser enn metotreksat monoterapi og adalimumab monoterapi ved uke 52, og responsene vedvarte ved uke 104 (se tabell 6).

Tabell 6: ACR-responser i RA-studie V (prosent av pasientene)

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

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

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

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

Radiografisk respons

I RA-studie III, der pasienter behandlet med adalimumab hadde hatt revmatoid artritt i gjennomsnittlig 11 år, ble den strukturelle leddskaden vurdert radiografisk og uttrykt som endringer i den modifiserte Total Sharp Score (TSS) og dens delkomponenter, erosjonsscoren og leddspaltescoren. Adalimumab /metotreksat pasienter viste signifikant mindre radiografisk progresjon enn pasienter som kun fikk metotreksat ved 6 og 12 måneder (se tabell 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 adalimumab annenhver uke ble radiografisk undersøkt etter 8 år. Blant disse viste 48 pasienter ingen progresjon på strukturell skade, definert ved forandring fra baseline i mTSS på 0,5 eller lavere. 79 av 207 pasienter opprinnelig behandlet med 40 mg adalimumab annenhver uke ble radiografisk undersøkt etter 10 år. Blant disse viste 40 pasienter ingen progresjon på strukturell skade, definert ved forandring fra baseline i mTSS på 0,5 eller lavere.

Tabell 7 Radiografisk gjennomsnittlig endring over 12 måneder i RA-studie III

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

JSN ^d score	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002
------------------------	-----	-----	----------------	-------

^a metotreksat

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

^c Basert på rankanalyse

^d Joint Space Narrowing

I RA-studie V ble strukturell leddskade vurdert radiografisk og uttrykt som en endring i modifisert Total Sharp Score (se tabell 8).

Tabell 8 Radiografisk gjennomsnittlig endring ved uke 52 i RA-studie V

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

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

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

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

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

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

Livskvalitet og fysisk funksjon

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

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

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

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 adalimumab 40 mg/0,8 ml og adalimumab 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 adalimumab har vært undersøkt hos voksne pasienter med kronisk plakksoriasis (≥ 10 % BSA og Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 eller ≥ 10), som var kandidater for systemisk behandling eller lysbehandling i randomiserte, dobbeltblinde studier. I psoriasisstudiene I og II var 73 % av pasientene tidligere behandlet med systemisk behandling eller lysbehandling. Sikkerhet og effekt av adalimumab ble også undersøkt hos voksne pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakksoriasis med samtidig hånd og/eller fot psoriasis, som var kandidater for systemisk behandling i en randomisert, dobbeltblindet studie (Psoriasisstudie III).

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

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

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

I psoriasisstudiene I og II var et primærendepunkt andel pasienter som oppnådde PASI 75-respons fra behandlingsstart til uke 16 (se tabellene 9 og 10).

Tabell 9 Psoriasis Studie I (REVEAL) - Effekteresultater ved uke 16

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

^a Prosent av pasienter som oppnådde PASI 75-respons ble beregnet som senterjustert rate
^b $p < 0,001$, Libmyris *versus* placebo

Tabell 10 Psoriasis studie II (CHAMPION) – Effekresultater ved uke 16

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Adalimumab 40 mg annenhver uke N=108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: «Klar»/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a $p < 0,001$ Libmyris <i>versus</i> placebo ^b $p < 0,001$ Libmyris <i>versus</i> metotreksat ^c $p < 0,01$ Libmyris <i>versus</i> placebo ^d $p < 0,05$ Libmyris <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 adalimumab var 5 %, $p < 0,001$. Av de pasientene som opplevde tap av tilfredsstillende respons etter ny randomisering til placebo og som deretter ble inkludert i en åpen forlengelsesstudie, gjenvant 38 % (25/66) og 55 % (36/66) PASI 75-respons etter henholdsvis 12 og 24 uker med re-behandling.

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

Totalt 347 stabile respondere deltok i en åpen forlengelsesstudie der seponering og re-behandling ble 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 adalimumab *versus* placebo hos 72 pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakksoriasis og hånd og/eller fot psoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (med oppstart

én uke etter den første dosen) eller placebo i 16 uker. Ved uke 16 hadde en statistisk signifikant større andel av pasientene som fikk adalimumab oppnådd PGA score 'klar' eller 'nesten klar' for hender og/eller føtter, sammenlignet med pasientene som fikk placebo (henholdsvis 30,6 % *versus* 4,3 %, [$p = 0,014$]).

Psoriasisstudie IV sammenlignet effekt og sikkerhet av adalimumab versus placebo hos 217 voksne pasienter med moderat til alvorlig neglepsoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (med oppstart én uke etter den første dosen) eller placebo i 26 uker, etterfulgt av en åpen forlengelsesperiode med adalimumabbehandling i ytterligere 26 uker. Vurdering av neglepsoriasis inkluderte Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) og Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (se tabell 11). Behandling med adalimumab viste en behandlingsfordel hos pasienter med neglepsoriasis med ulik grad av hudpåvirkning ($BSA \geq 10\%$ (60 % av pasientene) og $BSA < 10\%$ og $\geq 5\%$ (40 % av pasientene)).

Tabell 11 Psoriasisstudie IV Effekteresultater ved 16, 26 og 52 uker

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

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

Hidrosadenitt

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

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

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

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

Klinisk respons

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

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

Tabell 12: Effekresultater etter 12 uker, HS studie I og II

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

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

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

Hos pasienter som fikk 40 mg adalimumab ukentlig med minst en delvis respons ved uke 12, var HiSCR raten ved uke 36 høyere hos pasienter som fortsatte behandling med adalimumab ukentlig, enn hos pasienter der doseringsfrekvensen ble redusert til annenhver uke eller der behandlingen ble stoppet (se tabell 13).

Tabell 13: Andel av pasienter^a som fikk HiSCR^b ved uke 24 og 36 etter behandlingsendring fra ukentlig adalimumab ved uke 12

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

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

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

Crohns sykdom

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

Induksjon av klinisk remisjon (definert som CDAI < 150) ble vurdert i to studier, CD-studie I (CLASSIC I) og CD-studie II (GAIN). I CD-studie I ble 299 pasienter som aldri hadde brukt TNF-antagonister randomisert til en av fire behandlingsgrupper; placebo ved uke 0 og 2, 160 mg adalimumab ved uke 0 og 80 mg ved uke 2, 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2, og 40 mg ved uke 0 og 20 mg ved uke 2. I CD-studie II ble 325 pasienter som hadde mistet respons eller var intolerante for infliksimab randomisert til enten 160 mg adalimumab ved uke 0 og 80 mg ved uke 2 eller placebo ved ukene 0 og 2. Primære ikke-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 ≥ 70) ved uke 4 ble stratifisert og analysert separat fra de som ikke hadde klinisk respons ved uke 4. Nedtrapping av kortikosteroider ble tillatt etter uke 8.

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

Tabell 14 Induksjon av klinisk remisjon og respons (Prosent av pasientene)

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

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

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

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

Tabell 15 Vedlikehold av klinisk remisjon og respons (Prosent av pasientene)

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

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

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

^a Av de som fikk kortikosteroider ved baseline

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

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

Livskvalitet

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

Ulcerøs kolitt

Sikkerhet og effekt av flere doser adalimumab ble vurdert hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo score 6 til 12 med endoskopi subscore på 2 til 3) i randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier.

I studien UC-I ble 390 TNF-antagonistnaive pasienter randomisert til enten placebo ved uke 0 og 2, 160 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 80 mg ved uke 2, eller 80 mg adalimumab ved uke 0

etterfulgt av 40 mg ved uke 2. Etter uke 2 fikk pasientene i begge adalimumab-armene 40 mg annenhver uke. Klinisk remisjon (definert som Mayo score ≤ 2 uten subscore > 1) ble vurdert ved uke 8.

I studien UC-II fikk 248 pasienter 160 mg adalimumab ved uke 0, 80 mg ved uke 2 og deretter 40 mg annenhver uke, og 246 pasienter fikk placebo. Kliniske resultater ble vurdert for induksjon av remisjon ved uke 8 og for vedlikehold av remisjon ved uke 52.

Pasienter indusert med 160/80 mg adalimumab oppnådde klinisk remisjon versus placebo ved uke 8 i statistisk signifikant større prosentandeler i studie UC-I (henholdsvis 18 % vs. 9 %, $p=0,031$) og studie UC-II (henholdsvis 17 % vs. 9 %, $p=0,019$). Blant pasienter som ble behandlet med adalimumab i studien UC-II og som var i remisjon ved uke 8, var 21/41 (51%) også i remisjon ved uke 52.

Resultater for studiepopulasjonen fra UC-II er vist i tabell 16.

Tabell 16:
Respons, remisjon og tilheling av slimhinner i studie UC-II
(Prosent av pasientene)

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

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

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

* $p < 0,05$ for adalimumab vs. placebo, parvis sammenligning av proporsjoner

** $p < 0,001$ for adalimumab vs. placebo, parvis sammenligning av proporsjoner

^a Av de som mottar kortikosteroider ved baseline

Av de pasientene som hadde en respons i uke 8, oppnådde 47 % respons, 29 % var i remisjon, 41 % hadde tilheling av slimhinner, og 20 % var i steroidfri remisjon i ≥ 90 dager ved uke 52.

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

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

Forekomst av sykehusinnleggelser

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

Livskvalitet

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

Uveitt

I to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (UV I og II) ble sikkerhet og effekt av adalimumab vurdert hos voksne pasienter med ikke-infeksiøs intermediaær, posterior og panuveitt, med unntak av pasienter med isolert anterior uveitt. Pasienter fikk placebo eller adalimumab med en oppstartsdose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg annenhver uke med start én uke etter oppstartsdosen. Samtidig behandling med stabile doser av ett ikke-biologisk immunsuppressivt legemiddel var tillatt.

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

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

Klinisk respons

Resultatene fra begge studiene viste statistisk signifikant reduksjon i risiko for behandlingssvikt hos pasienter behandlet med adalimumab *versus* pasienter som fikk placebo (se tabell 17). Begge studiene viste en tidlig og vedvarende effekt av adalimumab på andelen av pasienter som opplevde behandlingssvikt *versus* pasienter som fikk placebo (se figur 1).

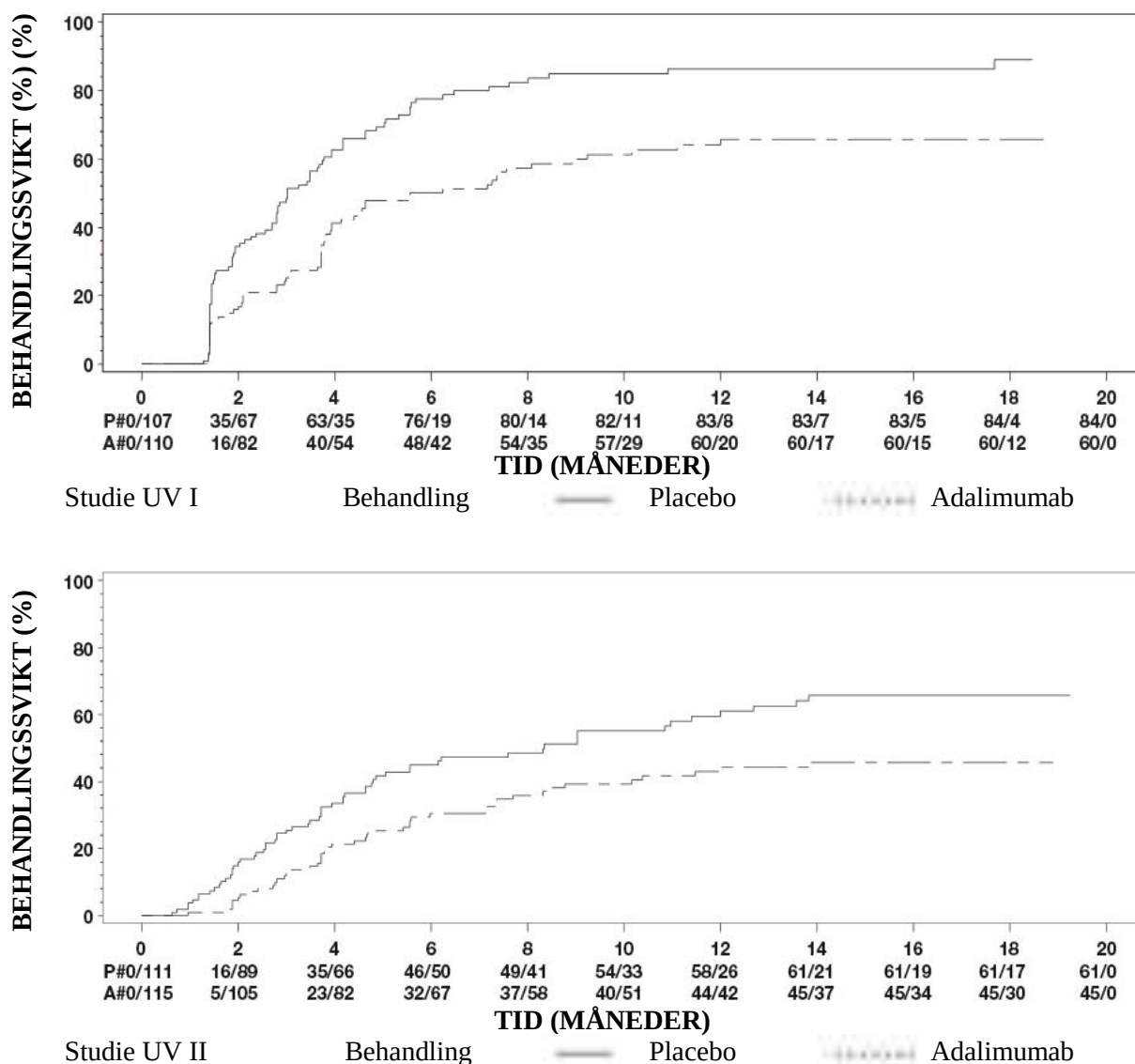
Tabell 17
Tid til behandlingssvikt i studiene UV I og UV II

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

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

- ^e HR av adalimumab vs placebo fra «proportional hazards regression» med behandling som faktor.
- ^f
- ^g 2-sidet p-verdi fra log rank test.
- ^h 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# = Adalimumab (Antall hendelser/Antall i risiko)

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

Av de 424 pasientene som ble inkludert i den ukontrollerte langtidsforlengelsesstudien av UV I og UV II, ble 60 pasienter vurdert som ikke-kvalifiserte (f.eks. på grunn av avvik eller på grunn av komplikasjoner sekundært til diabetisk retinopati, på grunn av 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 adalimumab ble vist for de fleste subscores med statistisk signifikante gjennomsnittlige forskjeller for generelt syn, øyesmerter, nærsyn, psykisk helse og total score i studie UV I, og for generelt syn og psykisk helse i studie UV II. Synsrelaterte effekter som ikke var numerisk i favør adalimumab var fargesyn i studie UV I og fargesyn, sidesyn og nærsyn i studie UV II.

Immunogenisitet

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

Pediatrisk populasjon

Hidrosadenitt hos ungdom

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

Pediatrisk Crohns sykdom

Adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet klinisk studie designet for å 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

Effektrresultater

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.

Tabell 19 Pediatrisk CD studie PCDAI klinisk remisjon og respons			
	Standard dose 40/20 mg annenhver uke N = 93	Lav dose 20/10 mg annenhver uke N = 95	P-verdi*
Uke 26			
Klinisk remisjon	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinisk respons	59,1 %	48,4 %	0,073
Uke 52			
Klinisk remisjon	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinisk respons	41,9 %	28,4 %	0,038
*p-verdi for standard dose <i>versus</i> lav dose sammenligning.			

Tabell 20 Pediatrisk CD studie Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler og fistel remisjon			
	Standard dose 40/20 mg annenhver uke	Lav dose 20/10 mg annenhver uke	P-verdi¹
Seponering av kortikosteroider	N= 33	N=38	
Uke 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Uke 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Seponering av immunmodulerende midler²	N=60	N=57	
Uke 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistel remisjon³	N=15	N=21	
Uke 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Uke 52	40,0 %	23,8 %	0,303

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

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

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

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

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

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

Pediatrisk ulcerøs kolitt

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

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

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

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

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

Effektresultater

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

Kliniske remisjonsrater iht. PMS ved uke 8 for pasienter i hver av de dobbeltblindede adalimumab-induksjonsgruppene er vist i tabell 21.

Tabell 21: Klinisk remisjon per PMS ved 8 uker

	Adalimumab^a Maksimalt 160 mg ved uke 0 / Placebo ved uke 1 N=30	Adalimumab^{b, c} Maksimalt 160 mg ved uke 0 og uke 1 N=47
Klinisk remisjon	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimal 160 mg) ved uke 0, placebo ved uke 1, og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uke 2

^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimal 160 mg) ved uke 0, placebo ved uke 1, og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uke 2

^c Ikke inkludert åpen induksjonsdose med adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uke 0 og uke 1, og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uke 2

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

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

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

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

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

	Uke 8	
	Adalimumab ^a Maksimalt 160 mg ved uke 0 / Placebo ved uke 1 N=30	Adalimumab ^{b,c} Maksimalt 160 mg ved uke 0 og uke 1 N=47
Klinisk remisjon iht. PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinisk remisjon iht. PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Uke 52	
	Adalimumab ^d Maksomalt 40 mg annenhver uke N=31	Adalimumab ^e Maksimalt 40 mg hver uke N=31
Klinisk remisjon per PUCAI hos uke 8 PMS-respondere	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinisk remisjon per PUCAI hos 8 PMS-respondere	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0, placebo i uke 1, og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1, og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2 ^c Inkluderer ikke åpen induksjonsdose med adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1, og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2 ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke Merknad 1: Begge induksjonsgruppene fikk 0,6 mg/kg (maksomalt 40 mg) i uke 4 og 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 var randomisert til å få gjentatt induksjons- eller vedlikeholdsbehandling ble ansett som ikke-responderende for endepunktene ved uke 52		

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

Livskvalitet

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

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

Pediatrisk uveitt

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

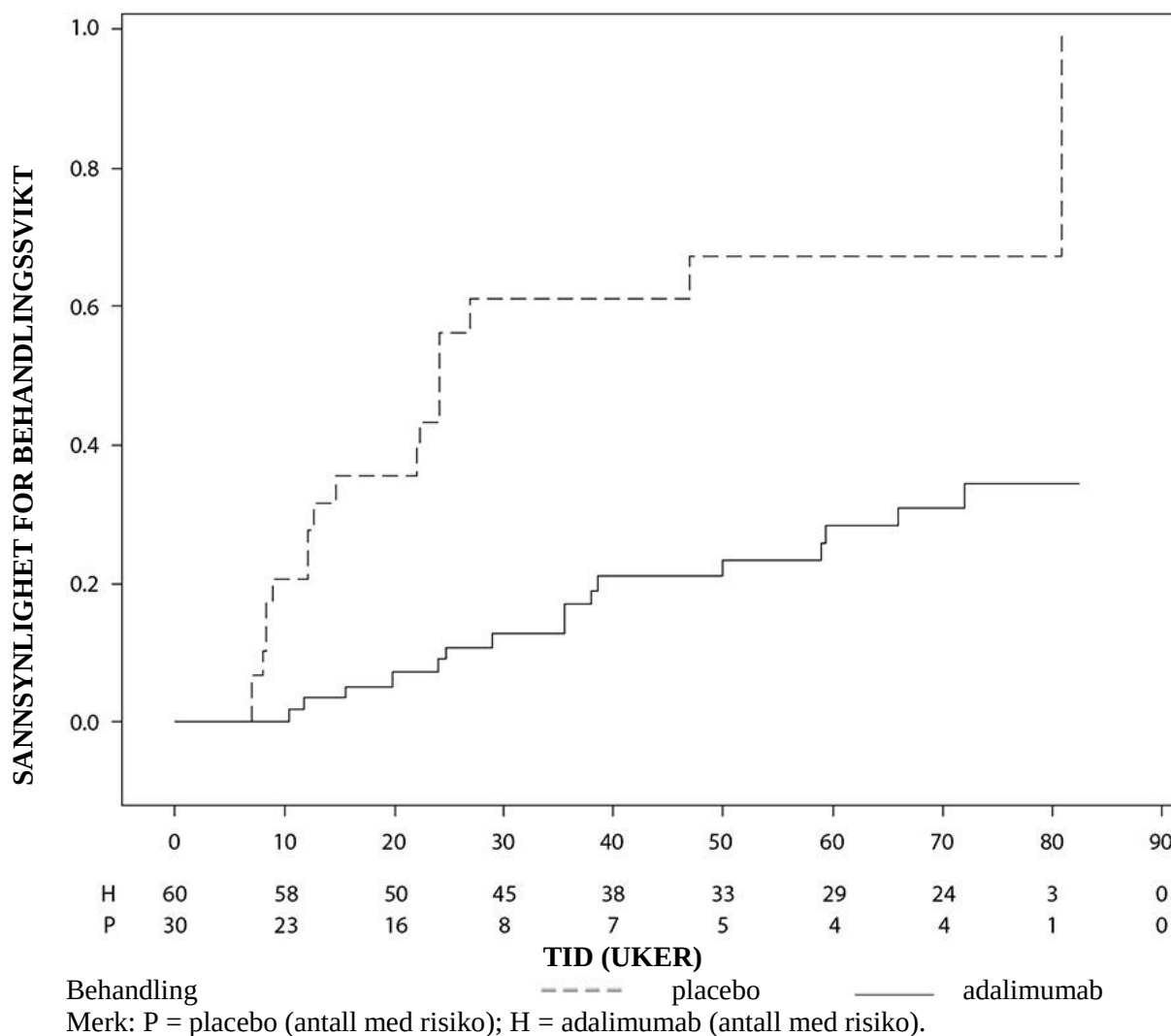
Det primære endepunktet var tid til behandlingssvikt. Kriteriene som definerte behandlingssvikt var forverret eller vedvarende okulær inflammasjon uten forbedring, delvis forbedring med utvikling av

vedvarende okulære komorbiditeter eller forverring av okulære komorbiditeter, bruk av samtidige legemidler uten tillatelse, og behandlingspause i en lengre tidsperiode.

Klinisk respons

Adalimumab forlenget tiden til behandlingssvikt signifikant, sammenlignet med placebo (se figur 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 subkuttant 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 adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 80 mg ved uke 2 en bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 7 til 8 mikrog/ml ved uke 2 og uke 4. Gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon i serum ved steady-state fra uke 12 til og med uke 36 var ca. 8 til 10 mikrog/ml under behandling med 40 mg adalimumab hver uke.

Eksposering for adalimumab hos ungdom med HS ble estimert ved å benytte farmakokinetisk populasjonsmodellering og simulering, basert på farmakokinetikk observert på tvers av indikasjoner ved bruk hos andre 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 adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 40 mg adalimumab ved uke 2 en bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum på omtrent 5,5 mikrog/ml under induksjonsperioden. En induksjonsdose på 160 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 80 mg adalimumab ved uke 2 gav en bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 12 mikrog/ml i induksjonsperioden. Gjennomsnittlige bunnnivåer ved steady-state på ca. 7 mikrog/ml ble observert hos pasienter med Crohns sykdom som fikk en vedlikeholdsdose på 40 mg adalimumab annenhver uke.

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

For pasienter som fortsatte på deres randomiserte behandling var gjennomsnittlige ($\pm$ SD) bunnkonsentrasjoner av adalimumab ved uke 52 $9,5 \pm 5,6$ mikrog/ml for gruppen som fikk standard dose og $3,5 \pm 2,2$ mikrog/ml for gruppen som fikk lav dose. Gjennomsnittlige bunnkonsentrasjoner ble vedlikeholdt hos pasienter som fortsatte på adalimumab behandling annenhver uke i 52 uker. For pasienter som økte dosen fra annenhver uke til ukentlig regime var gjennomsnittlige ($\pm$ SD) 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 adalimumab ved uke 0, etterfulgt av 80 mg adalimumab ved uke 2. Gjennomsnittlige bunnnivåer ved steady-state på ca. 8 mikrog/ml ble observert hos pasienter med ulcerøs kolitt som fikk vedlikeholdsdose 40 mg adalimumab annenhver uke.

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

Farmakokinetisk 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 pediatrike pasienter ≥ 40 kg med CD og UC).

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

Eliminasjon

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

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

En studie på embryoføtal utviklingstoksitet og perinatal utvikling som ble utført på cynomolgus-aper ved 0,30 og 100 mg/kg (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

Natriumklorid
Sukrose
Polysorbat 80 (E 433)
Vann for injeksjoner
Saltsyre (for pH-justering)
Natriumhydroksid (for pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

En enkelt ferdigfylt sprøyte eller ferdigfylt penn kan oppbevares ved temperaturer opptil maksimalt 25 °C for en periode på opptil 30 dager. Den ferdigfylte sprøyten eller ferdigfylte pennen skal beskyttes mot lys, og må kastes hvis den ikke brukes innen 30 dager.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Libmyris 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt type I glass-sprøyte med en fast 29-gauge nål, forlengede fingerflenser og kanylebeskyttelse og en stempelstopper (bromobutylgummi).

Pakkestørrelser: 1 ferdigfylt sprøyte, med 1 injeksjonstørk pakket i en PVC/PE-blister.

Libmyris 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt nålebasert injeksjonssystem (autoinjektor) som inneholder en ferdigfylt type I glass-sprøyte med en fast 29-gauge nål og en stempelstopper (bromobetyl-gummi). Pennen er en engangs, håndholdt, mekanisk anordning.

Pakkestørrelser: 1 eller 3 ferdigfylt(e) penn(er) pakket i en PVC/PE-blister, med 1 eller 3 injeksjonstørk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Libmyris 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
EU/1/21/1590/007

Libmyris 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
EU/1/21/1590/008
EU/1/21/1590/009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. november 2021

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(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 tilvirker(e) av biologisk virkestoff

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach
Tyskland

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

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**

Libmyris 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

Natriumklorid, sukrose, polysorbat 80, vann til injeksjon, saltsyre og natriumhydroksid.

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyt
1 injeksjonstørk
2 ferdigfylte sprøyter
2 injeksjonstørk
6 ferdigfylte sprøyter
6 injeksjonstørk

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk
Kun til engangsbruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

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 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**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1590/001
EU/1/21/1590/002
EU/1/21/1590/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Hukynda 40 mg

17. UNIK IDENTITET – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER
--

TEKST PÅ BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Libmyris 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
adalimumab

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

STADA Arzneimittel AG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

For oppbevaring, se pakningsvedlegget.

40 mg / 0,4 ml

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

ETIKETT PÅ SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Libmyris 40 mg injeksjon
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 FOR FERDIGFYLT PENN****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Libmyris 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning for ferdigfylt penn
adalimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

En 0,4 ml ferdigfylt penn inneholder 40 mg adalimumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, sukrose, polysorbat 80, vann til injeksjon, saltsyre, natriumhydroksid.

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt penn
1 injeksjonstørk
2 ferdigfylte penner
2 injeksjonstørk
6 ferdigfylte penner
6 injeksjonstørk

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk
Kun til engangsbruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

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.
Ferdigfylt penn 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**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1590/004
EU/1/21/1590/005
EU/1/21/1590/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Libmyris 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Libmyris 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
adalimumab

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

STADA Arzneimittel AG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

For oppbevaring, se pakningsvedlegget.

40 mg / 0,4 ml

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

ETIKETT PÅ PENN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Libmyris 40 mg injeksjon
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**

Libmyris 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

Natriumklorid, sukrose, polysorbat 80, vann til injeksjon, saltsyre og natriumhydroksid.

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

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.
Den ferdigfylte 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**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1590/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Libmyris 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

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER
--

TEKST PÅ BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Libmyris 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
adalimumab

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

STADA Arzneimittel AG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

For oppbevaring, se pakningsvedlegget.

80 mg / 0,8 ml

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

ETIKETT PÅ SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Libmyris 80 mg injeksjon
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 FOR FERDIGFYLT PENN****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Libmyris 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning for ferdigfylt penn
adalimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

En 0,8 ml ferdigfylt penn inneholder 80 mg adalimumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, sukrose, polysorbat 80, vann til injeksjon, saltsyre, natriumhydroksid.

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt penn

1 injeksjonstørk

3 ferdigfylte penner

3 injeksjonstørk

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk

Kun til engangsbruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

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.
Ferdigfylt penn 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**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1590/008
EU/1/21/1590/009

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Libmyris 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

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Libmyris 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
adalimumab

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

STADA Arzneimittel AG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

For oppbevaring, se pakningsvedlegget.

80 mg / 0,8 ml

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

ETIKETT PÅ PENN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Libmyris 80 mg injeksjon
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. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Libmyris 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte adalimumab

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

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen din vil også gi deg et **pasientkort** som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før du begynner å bruke Libmyris og under behandling med Libmyris. Ha dette **pasientkortet på deg under behandlingen og i 4 måneder etter den siste injeksjonen av Libmyris**.
- 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 Libmyris er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Libmyris
3. Hvordan du bruker Libmyris
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Libmyris
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Bruksanvisning

1. Hva Libmyris er og hva det brukes mot

Libmyris inneholder virkestoffet adalimumab.

Libmyris brukes til å behandle betennelsessykdommene beskrevet under:

- Revmatoid artritt
- Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt
- Entesittrelatert artritt
- Bekhterrevs sykdom (ankyloserende spondylitt)
- Aksial spondylartritt uten radiografisk bevis på ankyloserende spondylitt
- Psoriasisartritt
- Plakkpsoriasis
- Hidrosadenitt
- Crohns sykdom
- Ulcerøs kolitt
- Ikke-infeksiøs uveitt

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

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

Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Libmyris brukes til å behandle moderat til alvorlig revmatoid artritt hos voksne. Det kan hende du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris.

Libmyris kan også brukes til å behandle alvorlig, aktiv og progridierende revmatoid artritt uten tidligere metotreksatbehandling.

Libmyris 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 Libmyris sammen med metotreksat. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet kan Libmyris gis alene. Libmyris

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Libmyris 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 disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris for å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt.

Legen din vil bestemme om Libmyris skal brukes sammen med metotreksat eller alene.

Entesittrelatert artritt

Entesittrelatert artritt er en betennelsessykdom i leddene og stedene der sener møter ben.

Libmyris brukes til å behandle entesittrelatert artritt hos pasienter over 6 år. Det kan hende du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris for å behandle entesittrelatert artritt.

Ankyloserende spondylitt og aksial spondylartritt uten radiografisk bevis på ankyloserende spondylitt

Ankyloserende spondylitt og aksial spondylartritt uten radiografisk bevis på ankyloserende spondylitt er en betennelsessykdom i ryggraden.

Libmyris brukes til å behandle alvorlig ankyloserende spondylitt og aksial spondylartritt uten radiografisk bevis på ankyloserende spondylitt hos voksne. Du kan først bli gitt andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris.

Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene som vanligvis er forbundet med psoriasis.

Libmyris brukes til å behandle psoriasisartritt hos voksne. Libmyris kan sinke progresjonen av leddskadene forårsaket av betennelsessykdommen og kan hjelpe dem å bevege seg friere. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris.

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.

Libmyris 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 (noen ganger kalt acne inversa) er en kronisk og ofte smertefull hudbetennelsessykdom. symptomer kan inkludere ømme noder (klumper) og byller som kan lekke puss. Den innvirker vanligvis på spesielle hudområder slik som under brystene, armhulene, innsiden av lårene, lysken og baken. Arrdannelse kan også forekomme i påvirkede områder.

Libmyris brukes til å behandle:

- moderat til alvorlig hidrosadenitt hos voksne og
- moderat til alvorlig hidrosadenitt hos ungdom i 12 til 17 årsalderen.

Libmyris kan redusere antallet knuter og byller forårsaket av sykdommen. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris.

Crohns sykdom

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i fordøyelseskanalen.

Libmyris 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 disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris.

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tykktarmen.

Libmyris 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 disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris

Ikke-infeksiøs uveitt

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet.

Libmyris 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.

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). Libmyris virker ved å redusere denne betennelsen.

Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris.

2. Hva du må vite før du bruker Libmyris

Bruk ikke Libmyris:

- 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 Libmyris 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 Libmyris, 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 Libmyris. Kontakt legen din hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Libmyris. Denne risikoen kan være større hvis du 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 du får symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Libmyris 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.
- Dersom du er over 65 år gammel, kan det være mer sannsynlig at du får betennelser mens du tar Libmyris. Legen din bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens du blir behandlet med Libmyris. 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 Libmyris dersom du har aktiv tuberkulose

- Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med adalimumab, kommer legen din til å undersøke om du har tegn eller symptomer på tuberkulose før Libmyris-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 adalimumab 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 Libmyris. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Libmyris midlertidig.

Demyeliniserende sykdom

- Dersom du 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 Libmyris. 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 Libmyris.
 - Spør legen din før du får vaksiner.
 - Det anbefales at barn, hvis mulig, vaksineres som planlagt i henhold til alderen før behandling med Libmyris startes.
 - Dersom du ble behandlet med Libmyris under graviditet, kan ditt spedbarn 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 spedbarnets leger og annet helsepersonell at du brukte Libmyris under graviditeten, slik at de kan vurdere når du burde vaksineres.

Hjertesvikt

- Dersom du har lett hjertesvikt og blir behandlet med Libmyris, 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 Libmyris.

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 adalimumab 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 Libmyris, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man sett en sjelden og alvorlig type lymfom hos pasienter som bruker adalimumab. Noen av disse pasientene ble også behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin.
 - Fortell legen din dersom du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin sammen med Libmyris.
 - Tilfeller av ikke-melanom hudkreft har blitt sett hos pasienter som får adalimumab.
 - Fortell legen din hvis nye hudlesjoner (unormale forandringer på huden) viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende hudlesjoner forandrer seg.
- Andre krefttyper enn lymfomer er sett hos pasienter som hadde en bestemt type lungesykdom kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og som fikk behandling med andre TNF-blokkere. Dersom du har KOLS, eller er storøyker, skal du snakke med legen din om behandling med en TNF-blokker passer for deg.

Autoimmune sykdomme

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

Barn og ungdom

- Vaksinerings: Hvis mulig, bør barn og ungdom være up-to-date med alle vaksiner før de bruker Libmyris.

Andre legemidler og Libmyris

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

Du må ikke ta Libmyris sammen med legemidler som inneholder virkestoffene:

- anakinra
- abatacept.

Libmyris kan tas sammen med:

- metotreksat
- visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske midler (f.eks. sulfasalasin, hydroksyklorokin, leflunomid og gullpreparater til injeksjon)
- steroider eller smertestillende legemidler, deriblant ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDer).

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 Libmyris.
- Snakk med legen din før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Libmyris bør kun brukes under graviditet dersom det er nødvendig.

- I henhold til en studie på gravide var det ingen større risiko for fosterskader når moren hadde fått adalimumab under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått adalimumab.
- Libmyris kan brukes under amming.
- Dersom du bruker Libmyris under graviditet, kan spedbarnet ditt ha en høyere risiko for å få en infeksjon.
- Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet og annet helsepersonell om din bruk av Libmyris under graviditeten før spedbarnet vaksineres. For mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler».

Kjøring og bruk av maskiner

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

Libmyris inneholder natrium og polysorbat 80

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

Dette legemidlet inneholder 1 mg polysorbat 80 i hver ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Fortell legen din dersom barnet ditt har noen kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Libmyris

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

Anbefalte doser med Libmyris for hvert godkjent bruksområde er vist i tabellen under. Legen din kan forskrive en annen styrke av Libmyris dersom du trenger en annen dose.

Revmatoid artritt, psoriatiskartritt, ankyloserende spondylitt eller aksial spondylartritt uten radiografisk bevis på ankyloserende spondylitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	40 mg annenhver uke.	Ved revmatoid artritt forsettes metotreksat mens du bruker Libmyris. Dersom legen din bestemmer at metotreksat er uegnet, kan Libmyris bli gitt alene. Dersom du har revmatoid artritt og du ikke får metotreksat med Libmyris-behandlingen, kan legen din bestemme seg for å gi Libmyris 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.

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

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

Plakkpsoriasis		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 80 mg (to doser på 40 mg), etterfulgt av 40 mg annenhver uke med start fra en uke etter den første dosen.	Dersom du har en utilstrekkelig respons, kan legen din øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.
Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer	ørste dose på 40 mg, etterfulgt av 40 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Ikke aktuelt.

Hidrosadenitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 160 mg (fire injeksjoner på 40 mg på én dag eller to 40 mg injeksjoner per dag på to etterfølgende dager), etterfulgt av en dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Etter ytterligere to uker fortsett med en dose på 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke som foreskrevet av legen din.	Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på det påvirkede området.
Barn og ungdom fra 12 til 17 år som veier 30 kg eller mer	Første dose på 80 mg (to injeksjoner på 40 mg på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke med start en uke senere.	Dersom du har en utilstrekkelig respons til Libmyris 40 mg annenhver uke, kan legen din øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på det påvirkede området.

Crohns sykdom		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn, ungdom og voksne fra 6 år som veier 40 kg eller mer	Første dose på 80 mg (to injeksjoner på 40 mg på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere. Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen foreskrive en første dose på 160 mg (fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner på to etterfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Legen din kan øke dosen 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. Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen forskrive en første dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.	Legen din kan øke doseringsfrekvensen til 20 mg hver uke*.

* Libmyris er kun tilgjengelig som 40 mg ferdigfylt sprøyte, 40 mg ferdigfylt penn, 80 mg ferdigfylt sprøyte og 80 mg ferdigfylt penn. Derfor er det ikke mulig å administrere Libmyris til pasienter som krever mindre enn en full 40 mg dose.

Ulcerøs kolitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 160 mg (fire doser på 40 mg på én dag eller to 40 mg injeksjoner per dag på to etterfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Legen din kan øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.
Barn og ungdom fra 6 år som veier mindre enn 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. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Du bør fortsette å ta adalimumab ved din vanlige dose, selv etter at du blir 18 år gammel.
Barn og ungdom fra 6 år som veier 40 kg eller mer.	Første dose på 160 mg (fire doser på 40 mg på én dag eller to 40 mg injeksjoner per dag på to etterfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er vanlig dose 80 mg annenhver uke.	Du bør fortsette å ta adalimumab ved din vanlige dose, selv etter at du blir 18 år gammel.

Ikke-infeksiøs uveitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 80 mg (to injeksjoner på 40 mg på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke med start en uke etter den første dosen.	Kortikosteroider eller andre legemidler som influerer immunsystemet kan fortsettes mens du bruker Libmyris. Libmyris kan også gis alene.
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 Libmyris sammen med metotreksat.

Metode og administrasjonsmåte

Libmyris administreres ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

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

Dersom du tar for mye av Libmyris

Dersom du ved et uhell injiserer Libmyris oftere enn legen 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 Libmyris

Dersom du glemmer å ta en injeksjon, skal du injisere neste dose Libmyris så snart du husker det. Deretter tar du neste dose den dagen det opprinnelig var planlagt, som om du ikke hadde glemt en dose.

Dersom du avbryter behandling med Libmyris

Beslutningen om å avbryte behandling med Libmyris bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake hvis du slutter å bruke Libmyris.

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 Libmyris.

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 adalimumab.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødme eller kløe)
- luftveisinfeksjon (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, lungebetennelse)
- hodepine
- smerter i buken
- kvalme og oppkast
- utslett
- smerter i muskler 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
- 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 (oppfovnet 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 adalimumab har ikke symptomer og kan bare vises gjennom blodprøver. Disse er:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for røde blodlegemer
- forhøyede lipider i blod
- forhøyede leverenzymmer

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- høye blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for blodplater
- forhøyet urinsyre i blod
- unormale blodverdier for natrium
- lave blodverdier for kalsium
- lave blodverdier for fosfat
- høyt blodsukker
- høye blodverdier for laktatdehydrogenase
- tilstedeværelse av autoantistoffer i blod
- lavt kaliumnivå i blodet

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve)

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og antall plater

Melding av bivirkninger

Kontakt 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 Libmyris

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

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

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

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

Alternativ oppbevaring:

Ved behov (f.eks. når du er på reise) kan en enkelt Libmyris ferdigfylt sprøyte oppbevares ved 20 °C til 25 °C for en periode på maksimum 30 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring ved 20 °C til 25 °C **må sprøyten brukes innen 30 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet.

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

Ikke bruk dette legemidlet dersom væsken er uklar, misfarget eller har flak eller partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør 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 Libmyris

Virkestoffet er adalimumab.

De andre ingrediensene er natriumklorid, sukrose, polysorbat 80 (E 433), vann til injeksjon, saltsyre (for pH-justering, natriumhydroksid (for pH-justering).

Hvordan Libmyris ferdigfylt sprøyte ser ut og innholdet i pakningen

Libmyris 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse leveres som en steril oppløsning av 40 mg adalimumab oppløst i 0,4 ml oppløsning.

Libmyris ferdigfylt sprøyte er en glasssprøyte som inneholder adalimumaboppløsning.

Hver pakke inneholder 1, 2 eller 6 ferdigfylte sprøyte(r) pakket i en blister med 1, 2 eller 6 injeksjonstørk.

Ikke alle pakkestørrelser markedsføres.

Libmyris kan være tilgjengelig som en ferdigfylt sprøyte og/eller en ferdigfylt penn.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

Tilvirkere

Ivers-Lee CSM

Marie-Curie-Str 8

79539 Lörrach

Tyskland

Alvotech Hf

Sæmundargata 15-19

Reykjavik, 102

Island

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

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

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Pharma Sp. z.o.o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert i**Andre informasjonskilder**

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

7. Bruksanvisning

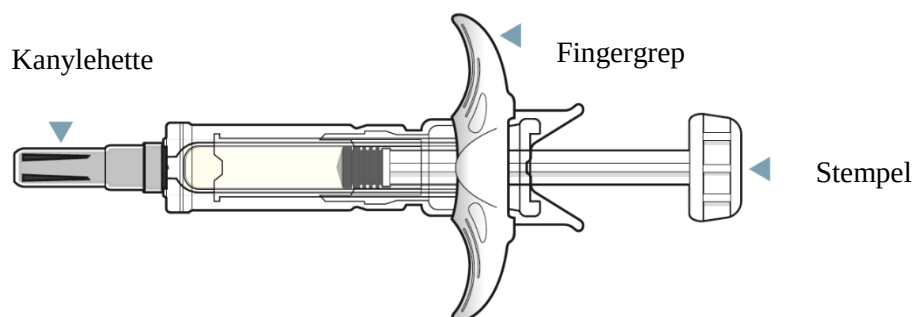
BRUKSANVISNING

Libmyris (adalimumab) ferdigfylt sprøyte

40 mg / 0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning, for subkutan bruk

Les bruksanvisningen nøye før du bruker Libmyris ferdigfylt sprøyte for engangsbruk

Libmyris ferdigfylt sprøyte



Viktig informasjon før du injiserer Libmyris ferdigfylt sprøyte til engangsbruk

Viktig informasjon:

- Kun til subkutan injeksjon
- **Bruk ikke** sprøyten, og ring helsepersonell eller farmasøyten dersom:
 - Væsken er uklar, misfarget eller har flak og partikler i seg
 - Utløpsdatoen er passert
 - Væsken har vært fryst (selv vis tint), eller i direkte sollys
 - Den ferdigfylte sprøyten har falt på gulvet eller knust
- Ikke fjern kanylehetten før rett før du skal sette en injeksjon. Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Se avsnitt 5 i pakningsvedlegget om hvordan du skal oppbevare Libmyris ferdigfylt sprøyte til engangsbruk.

Før injisering:

Legen din bør vise deg hvordan du skal bruke Libmyris ferdigfylt sprøyte til engangsbruk for første gang.

Nåværende bruk av adalimumabsprøyter:

Selv om du har brukt andre adalimumabsprøyter tidligere, må du likevel lese bruksanvisningen nøye for å forstå hvordan du bruker enheten på riktig måte før du injiserer.

Spørsmål om bruk av Libmyris ferdigfylt sprøyte?

Spør legen din dersom du har spørsmål.

Forberede injisering av Libmyris ferdigfylt sprøyte

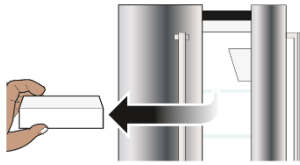
TRINN 1: Ta sprøyten ut av kjøleskapet og varm den til 20 °C till 25 °C i 15-30 minutter

1.1 Ta Libmyris ut av kjøleskapet (se Figur A).

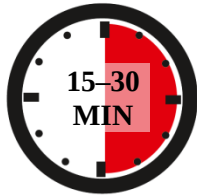
1.2 Legg Libmyris i 20 °C til 25 °C i 15 til 30 minutter før injisering (se Figur B).

- **Fjern ikke** den grå kanylehetten mens Libmyris når 20 °C til 25°C

- **Ikke** varm opp Libmyris på noen annen måte. F.eks. **ikke** varm den opp i en mikrobølgeovn eller i varmt vann
- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten hvis væsken har vært fryst (selv vis tint)



Figur A



Figur B

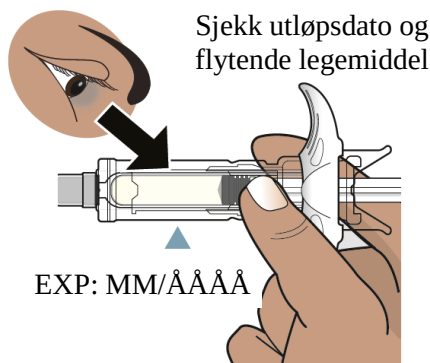
TRINN 2: Sjekk utløpsdato og flytende legemiddel

2.1 Sjekk utløpsdatoen på etiketten til den ferdigfylte sprøyten (se Figur C).

- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom utløpsdatoen (EXP) har passert

2.2 Sjekk det flytende legemidlet for å sikre at det er klart og fargeløst (Figur C).

- **Ikke** bruk sprøyten, og ring legen eller farmasøyten dersom: væsken er uklar, misfarget, eller har flak og partikler i seg.



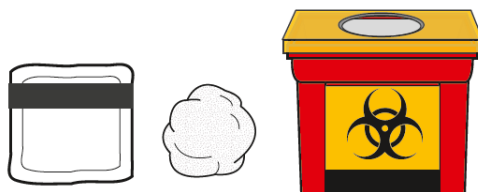
Figur C

TRINN 3: Samle utstyr og vask hendene

3.1 Plasser følgende på en ren, flat overflate (se Figur D):

- 1 ferdigfylt sprøyte til engangsbruk og injeksjonstørk
- 1 bomullsdott eller gasbind (ikke inkludert)
- Punkteringsbestandig beholder for avfallshåndtering (ikke inkludert). Se Trinn 9.

Injeksjon
størk



Figur D

3.2 Vask og tørk hendene (se Figur E).



Figur E

Injisere Libmyris ferdigfylt sprøyte

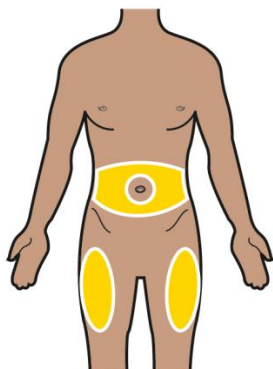
TRINN 4: Velg og rengjør injeksjonsstedet

4.1 Velg et injeksjonssted (se Figur F):

- Foran på lårene, eller
- Magen din, minst 5 cm fra navlen.
- Minst 3 cm fra forrige injeksjonssted.

4.2 Bruk injeksjonstørket til å rengjøre injeksjonsstedet med sirkelbevegelser (se Figur G).

- Ikke injiser gjennom klær.
- Ikke injiser i hud som er sår, har blåmerker, er rød, hard, arrete, har strekkmerker eller områder med psoriasis.



Figur F



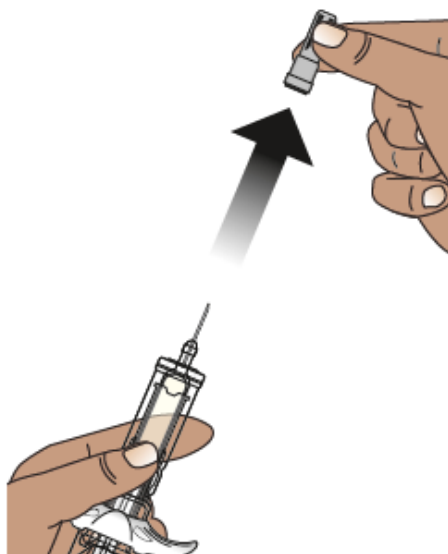
Figur G

TRINN 5: Fjern kanyleheten

5.1 Hold den ferdigfylte sprøyten i en hånd (se Figur H).

5.2 Dra forsiktig kanyleheten rett av med den andre hånden (se Figur H).

- Kast kanyleheten.
- Ikke sett kanyleheten på plass igjen.
- Ikke ta på kanylen med fingrene eller la kanylen komme borti noe.
- Hold den ferdigfylte sprøyten med kanylen pekende oppover. Du kan se luft i den ferdigfylte sprøyten. Dytt stempelet sakte oppover for å trykke luften ut gjennom kanylen.
- Du kan se en dråpe med væske på spissen av kanylen. Dette er normalt.



Figur H

TRINN 6: Hold sprøyten og klem på huden

6.1 Hold den ferdigfylte sprøyten i den ene hånden mellom tommel og pekefinger, som du holder en blyant. (se Figur I). Ikke dra stempelet tilbake.

6.2 Klem forsiktig (klyp) det rengjorte området på injeksjonsstedet (mage eller lår) med den andre hånden (se Figur J). Hold huden godt fast.



Figur I



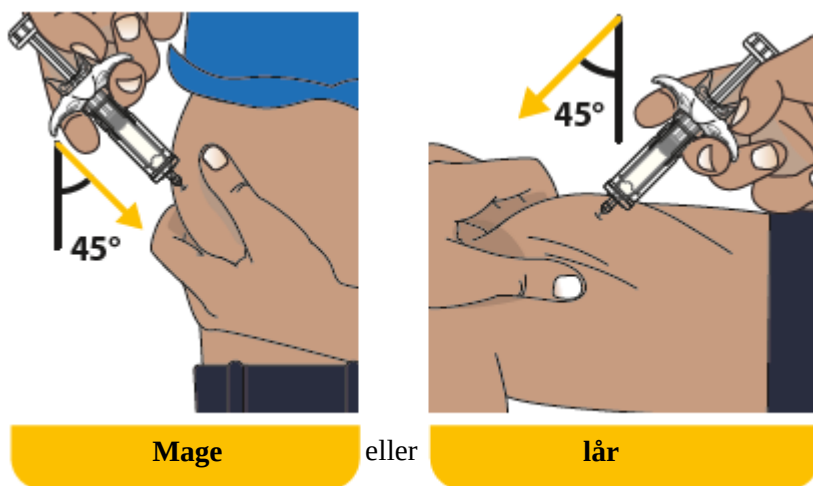
Figur J

TRINN 7: Injisere legemidlet

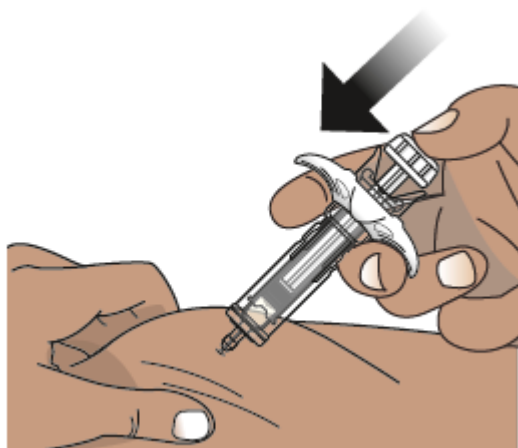
7.1 Sett kanylen helt inn i den klemte huden i en 45-graders vinkel med en rask, kortvarig bevegelse. (se Figur K).

- Når kanylen er inne, slipp taket i huden.

7.2 Press sakte stemplet helt inn til hele oppløsningen er injisert og den ferdigfylte sprøyten er tom (se Figur L).



Figur K



Figur L

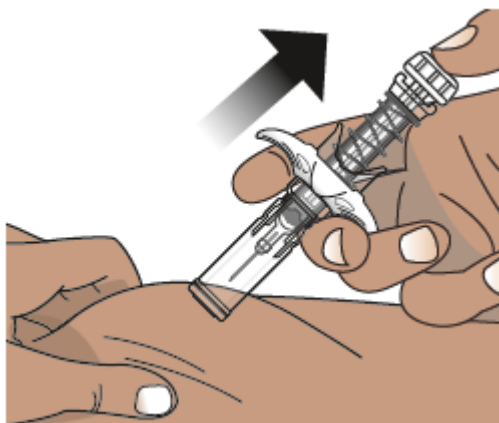
TRINN 8: La den ferdigfylte sprøyten fjerne kanylen fra huden

8.1 Løft sakte fingeren fra stemplet. Stempelet vil løftes og dra nålen ut av huden på injeksjonsstedet og inn i kanylebeskyttelsen (se Figur M).

- Kanylen vil ikke trekkes helt tilbake dersom all væsken ikke er injisert. Snakk med legen, farmasøyten eller sykepleier dersom du tror du ikke har gitt full dose.
- Det er normalt å se en fjær rundt stempelstangen etter at kanylen er trukket tilbake.

8.2 Etter endt injeksjon, plasser en bomulldott eller gasbind på huden over injeksjonsstedet.

- **Ikke** gni.
- Litt blødning ved injeksjonsstedet er normalt.



Figur M

Kaste Libmyris ferdigfylt sprøyte

TRINN 9: Kaste den brukte sprøyten i en spesiell avfallsbeholder.

9.1 Kast den brukte ferdigfylte sprøyten, kanyler og skarpe objekter i en spesiell avfallsbeholder med en gang (se Figur N).

- **Ikke** kast den ferdigfylte sprøyten i vanlig husholdningsavfall

9.2 Kanylehetten, injeksjonstørket, bomulldott eller gasbind, blister og kartong kan kastes i husholdningsavfallet ditt.



Figur N

Tilleggsinformasjon for kasting

- Hvis du ikke har en spesiell avfallsbeholder, kan du bruke en husholdningsavfallsbeholder som:
 - er laget av tykk plastikk,
 - kan lukkes med et tett lokk hvor skarpe objekter ikke kan stikke gjennom,
 - kan stå oppreist og stabilt ved bruk,

- lekker ikke, og
- er merket for å gi riktig advarsel om farlig avfall i beholderen.

Når avfallsbeholderen er nesten full, må du følge lokale retningslinjer for kasting av slikt avfall. **Ikke** kast brukte skarpe objekter og spesialavfall i husholdningsavfallet. **Ikke** resirkuler en brukt beholder for spesialavfall.

Ta kontakt med legen din dersom du har spørsmål.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Libmyris 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn adalimumab

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

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen din vil også gi deg et **pasientkort** som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før du begynner å bruke Libmyris og under behandling med Libmyris. Ha dette **pasientkortet på deg under behandlingen og i 4 måneder etter den siste injeksjonen med Libmyris**.
- 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 Libmyris er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Libmyris
3. Hvordan du bruker Libmyris
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Libmyris
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Bruksanvisning

1. Hva Libmyris er og hva det brukes mot

Libmyris inneholder virkestoffet adalimumab.

Libmyris brukes til å behandle betennelsessykdommene beskrevet under:

- Revmatoid artritt
- Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt
- Entesittrelatert artritt
- Bekhterrevs sykdom (ankyloserende spondylitt)
- Aksial spondylartritt uten radiografisk bevis på ankyloserende spondylitt
- Psoriasisartritt
- Plakkpsoriasis
- Hidrosadenitt
- Crohns sykdom
- Ulcerøs kolitt
- Ikke-infeksiøs uveitt

Den aktive substansen i Libmyris, adalimumab, er et humant monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som fester seg til et spesifikt mål.

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

Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Libmyris brukes til å behandle moderat til alvorlig revmatoid artritt hos voksne. Det kan hende du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris.

Libmyris kan også brukes til å behandle alvorlig, aktiv og progridierende revmatoid artritt uten tidligere metotreksatbehandling.

Libmyris 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 Libmyris sammen med metotreksat. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet kan Libmyris gis alene. Libmyris
Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Libmyris 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 disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris for å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt.

Legen din vil bestemme om Libmyris skal brukes sammen med metotreksat eller alene.

Entesittrelatert artritt

Entesittrelatert artritt er en betennelsessykdom i leddene og stedene der sener møter ben.

Libmyris brukes til å behandle entesittrelatert artritt hos pasienter over 6 år. Det kan hende du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris for å behandle entesittrelatert artritt.

Ankyloserende spondylitt og aksial spondylartritt uten radiografisk bevis på ankyloserende spondylitt

Ankyloserende spondylitt og aksial spondylartritt uten radiografisk bevis på ankyloserende spondylitt er en betennelsessykdom i ryggraden.

Libmyris brukes til å behandle alvorlig ankyloserende spondylitt og aksial spondylartritt uten radiografisk bevis på ankyloserende spondylitt hos voksne. Du kan først bli gitt andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris.

Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene som vanligvis er forbundet med psoriasis.

Libmyris brukes til å behandle psoriasisartritt hos voksne. Libmyris kan sinke progresjonen av leddskadene forårsaket av betennelsessykdommen og kan hjelpe dem å bevege seg friere. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris.

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.

Libmyris 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 (noen ganger kalt acne inversa) er en kronisk og ofte smertefull hudbetennelsessykdom. Symptomer kan inkludere ømme noder (klumper) og byller som kan lekke puss. Den innvirker vanligvis på spesielle hudområder slik som under brystene, armhulene, innsiden av lårene, lysken og baken. Arrdannelse kan også forekomme i påvirkede områder.

Libmyris brukes til å behandle:

- moderat til alvorlig hidrosadenitt hos voksne og
- moderat til alvorlig Hidrosadenitt hos ungdom i 12 til 17 årsalderen.

Libmyris kan redusere antallet knuter og byller forårsaket av sykdommen. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris.

Crohns sykdom

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i fordøyelseskanalen.

Libmyris 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 disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris.

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tykktarmen.

Libmyris 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 disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris

Ikke-infeksiøs uveitt

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet.

Libmyris 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.

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). Libmyris virker ved å redusere denne betennelsen.

Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris.

2. Hva du må vite før du bruker Libmyris

Bruk ikke Libmyris:

- Dersom du er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i pkt. 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 Libmyris 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 Libmyris, 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 Libmyris. Kontakt legen din hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Libmyris. Denne risikoen kan være større hvis du 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 du får symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Libmyris 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.
- Dersom du er over 65 år gammel, kan det være mer sannsynlig at du får betennelser mens du tar Libmyris. Legen din bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens du blir behandlet med Libmyris. 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. Bruke ikke Libmyris dersom du har aktiv tuberkulose.
 - Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med adalimumab, kommer legen din til å undersøke om har tegn eller symptomer på tuberkulose før Libmyris -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 adalimumab 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 Libmyris. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Libmyris 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 han/hun kan bruke Libmyris. 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 Libmyris.
 - Spør legen din før du får vaksiner.
 - Det anbefales at barn, hvis mulig, vaksineres som planlagt i henhold til alderen før behandling med Libmyris startes.
 - Dersom du ble behandlet med Libmyris under graviditet, kan ditt spedbarn 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 spedbarnets leger og annet helsepersonell at du brukte Libmyris under graviditeten, slik at de kan vurdere når du burde vaksineres.

Hjertesvikt

- Dersom du har lett hjertesvikt og blir behandlet med Libmyris, 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 Libmyris.

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 adalimumab 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 Libmyris, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man sett en sjelden og alvorlig type lymfom hos pasienter som bruker adalimumab. Noen av disse pasientene ble også behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin.
 - Fortell legen din dersom du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin sammen med Libmyris.
 - Tilfeller av ikke-melanom hudkreft har blitt sett hos pasienter som får adalimumab.
 - Fortell legen din hvis nye hudlesjoner (unormale forandringer på huden) viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende hudlesjoner forandrer seg.
- Andre krefttyper enn lymfomer er sett hos pasienter som hadde en bestemt type lungesykdom kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og som fikk behandling med andre TNF-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 Libmyris føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

Barn og ungdom

- Vaksinerings: Hvis mulig, bør barn og ungdom være up-to-date med alle vaksiner før de bruker Libmyris

Andre legemidler og Libmyris

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

Du må ikke ta Libmyris sammen med legemidler som inneholder virkestoffene:

- anakinra
- abatacept.

Libmyris 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 (NSAIDer).

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 Libmyris.
- Snakk med legen din før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Libmyris bør kun brukes under graviditet dersom det er nødvendig.
- I henhold til en studie på gravide var det ingen større risiko for fosterskader når moren hadde fått adalimumab under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått adalimumab.
- Libmyris kan brukes under amming.
- Dersom du bruker Libmyris under graviditet, kan spedbarnet ditt ha en høyere risiko for å få en infeksjon.
- Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet og annet helsepersonell om din bruk av Libmyris under graviditeten før spedbarnet vaksineres. For mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler».

Kjøring og bruk av maskiner

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

Libmyris inneholder natrium og polysorbat 80

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

Dette legemidlet inneholder 1 mg polysorbat 80 i hver ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Fortell legen din dersom barnet ditt har noen kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Libmyris

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

Anbefalte doser med Libmyris for hvert godkjent bruksområde er vist i tabellen under. Legen din kan forskrive en annen styrke av Libmyris dersom du trenger en annen dose.

Revmatoid artritt, psoriasisartritt, ankyloserende spondylitt eller aksial spondylartritt uten radiografisk bevis på ankyloserende spondylitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	40 mg annenhver uke	Ved revmatoid artritt forsettes metotreksat mens du bruker Libmyris. Dersom legen din bestemmer at metotreksat er uegnet, kan Libmyris bli gitt alene.

		Dersom du har revmatoid artritt og du ikke får metotreksat med Libmyris-behandlingen, kan legen din bestemme seg for å gi Libmyris 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.
--	--	--

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn, ungdom og voksne over 2 år som veier 30 kg eller mer	40 mg annenhver uke	Ikke aktuelt.

Entesittrelatert artritt

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

Plakkpsoriasis

Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 80 mg (to doser på 40 mg), etterfulgt av 40 mg annenhver uke med start fra en uke etter den første dosen.	Dersom du har en utilstrekkelig respons, kan legen din øke dosen 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. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Ikke aktuelt.

Hidrosadenitt

Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 160 mg (fire injeksjoner på 40 mg på én dag eller to 40 mg injeksjoner per dag på to etterfølgende dager), etterfulgt av en dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Etter ytterligere to uker fortsett med en dose på 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke som foreskrevet av legen din.	Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på det påvirkede området.

Barn og ungdom fra 12 til 17 år som veier 30 kg eller mer	ørste dose på 80 mg (to injeksjoner på 40 mg på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke med start en uke senere.	Dersom du har en utilstrekkelig respons til Libmyris 40 mg annenhver uke, kan legen din øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på det påvirkede området.
---	---	---

Crohns sykdom		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn, ungdom og voksne fra 6 år som veier 40 kg eller mer	Første dose på 80 mg (to injeksjoner på 40 mg på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere. Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen foreskrive en første dose på 160 mg (fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner på to etterfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Legen din kan øke dose 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. Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen forskrive en første dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.	Legen din kan øke doseringsfrekvensen til 20 mg hver uke*.

* Libmyris er kun tilgjengelig som 40 mg ferdigfylt sprøyte, 40 mg ferdigfylt penn, 80 mg ferdigfylt sprøyte og 80 mg ferdigfylt penn. Derfor er det ikke mulig å administrere Libmyris til pasienter som krever mindre enn en full 40 mg dose.

Ulcerøs kolitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 160 mg (fire doser på 40 mg på én dag eller to 40 mg injeksjoner per dag på to etterfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Legen din kan øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.
Barn og ungdom fra 6 år som veier mindre enn 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. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Du bør fortsette å ta adalimumab ved din vanlige dose, selv etter at du blir 18 år gammel.
Barn og ungdom fra 6 år som veier 40 kg eller mer.	Første dose på 160 mg (fire doser på 40 mg på én dag eller to 40 mg injeksjoner per dag på to etterfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er vanlig dose 80 mg annenhver uke.	Du bør fortsette å ta adalimumab ved din vanlige dose, selv etter at du blir 18 år gammel.

Ikke-infeksiøs uveitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 80 mg (to injeksjoner på 40 mg på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke med start en uke etter den første dosen.	Kortikosteroider eller andre legemidler som influerer immunsystemet kan fortsettes mens du bruker Libmyris. Libmyris kan også gis alene.
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 Libmyris sammen med metotreksat.

Metode og administrasjonsmåte

Libmyris administreres ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

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

Dersom du tar for mye av Libmyris

Dersom du ved et uhell injiserer Libmyris oftere enn legen 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 Libmyris

Dersom du glemmer å ta en injeksjon, skal du injisere neste dose Libmyris så snart du husker det. Deretter tar du neste dose den dagen det opprinnelig var planlagt, som om du ikke hadde glemt en dose.

Dersom du avbryter behandling med Libmyris

Beslutningen om å avbryte behandling med Libmyris bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake hvis du slutter å bruke Libmyris.

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 Libmyris.

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 adalimumab.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødme eller kløe)
- luftveisinfeksjon (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, lungebetennelse)
- hodepine
- smerter i buken
- kvalme og oppkast
- utslett
- smerter i muskler 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
- 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
- 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 adalimumab har ikke symptomer og kan bare vises gjennom blodprøver. Disse er:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for røde blodlegemer
- forhøyede lipider i blod
- forhøyede leverenzymmer

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- høye blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for blodplater
- forhøyet urinsyre i blod
- unormale blodverdier for natrium
- lave blodverdier for kalsium
- lave blodverdier for fosfat
- høyt blodsukker
- høye blodverdier for laktatdehydrogenase
- tilstedeværelse av autoantistoffer i blod
- lavt kaliumnivå i blodet

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve)

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og antall plater

Melding av bivirkninger

Kontakt 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 Libmyris

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

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

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

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

Alternativ oppbevaring:

Ved behov (f.eks. når du er på reise) kan en enkelt Libmyris ferdigfylt penn oppbevares ved 20 °C til 25 °C for en periode på maksimum 30 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring ved 20 °C til 25 °C **må pennen brukes innen 30 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet.

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

Ikke bruk dette legemidlet dersom væsken er uklar, misfarget eller har flak eller partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør 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 Libmyris

Virkestoffet er adalimumab.

De andre ingrediensene er natriumklorid, sukrose, polysorbat 80 (E 433), vann til injeksjon, saltsyre (for pH-justering, natriumhydroksid (for pH-justering).

Hvordan Libmyris ferdigfylt penn ser ut og innholdet i pakningen

Libmyris 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn leveres som en 0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning i et nålbasert injiseringsystem (autoinjektor) som inneholder en ferdigfylt glassprøyte med en ferdigmontert kanyle og stempelstopper (bromobutyl gummi). Pennen er en håndholdt, mekanisk injeksjonsenhet til engangsbruk.

Hver pakke inneholder 1, 2 eller 6 ferdigfylte penn(er) pakket i en blister med 1, 2 eller 6 injeksjonstørk.

Ikke alle pakkestørrelser markedsføres.

Libmyris kan være tilgjengelig som en ferdigfylt sprøyte og/eller en ferdigfylt penn.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

Tilvirkere

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str 8
79539 Lörrach
Tyskland

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

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

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Pharm Sp. z.o o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert (MM/ÅÅÅÅ) (måned ÅÅÅÅ)

Andre informasjonskilder

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

7. Bruksanvisning

BRUKSANVISNING

Libmyris (adalimumab) ferdigfylt penn

40 mg / 0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning, for subkutan bruk

Les bruksanvisningen nøye før du bruker Libmyris ferdigfylt penn for engangsbruk

Før injisering

Legen din bør vise deg hvordan du skal bruke Libmyris ferdigfylt penn til engangsbruk for første gang.

Selv om du har brukt andre adalimumabpenner tidligere, virker denne forskjellig fra andre penner. Du må likevel lese bruksanvisningen nøye for å forstå hvordan du bruker Libmyris ferdigfylt penn på riktig måte før du injiserer.

Viktig informasjon

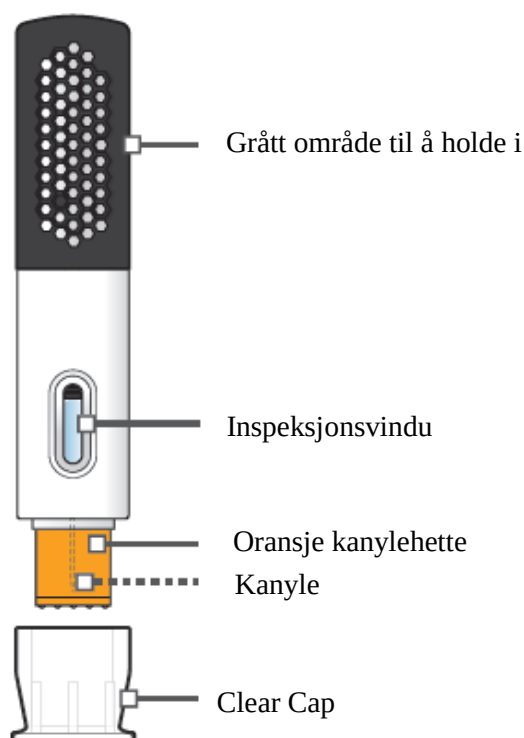
Bruk ikke pennen, og ring legen eller farmasøyten dersom:

- Væsken er uklar, misfarget eller har flak og partikler i seg
- Utløpsdatoen er passert
- Væsken har vært fryst (selv vis tint), eller i direkte sollys
- Den ferdigfylte pennen har falt på gulvet eller knust

Ikke fjern hetten før rett før du skal sette en injeksjon. Oppbevares utilgjengelig for barn.

Les hele bruksanvisningen før bruk av Libmyris ferdigfylt penn til engangsbruk.

Libmyris ferdigfylt penn



Hvordan skal jeg oppbevare Libmyris ferdigfylt penn til engangsbruk?

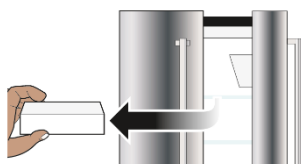
Libmyris ferdigfylt penn til engangsbruk oppbevares i originalkartongen i kjøleskap mellom 2 °C - 8 °C.

Ved behov (f.eks. når du er på reise) kan en enkelt Libmyris ferdigfylt sprøyte oppbevares ved 20 °C til 25 °C for en periode på maksimum **30 dager**.

Se avsnitt 5 i pakningsvedlegget for flere detaljer.

TRINN 1: Ta den ferdigfylte pennen ut av kjøleskapet og varm den til 20 °C til 25 °C i 15-30 minutter før injisering.

Trinn 1a. Ta Libmyris ferdigfylt penn til engangsbruk ut av kjøleskapet (se figur A).



Figur A

Trinn 1b. Legg Libmyris ferdigfylt penn i 20 °C til 25 °C i 15 til 30 minutter før injisering (se figur B).



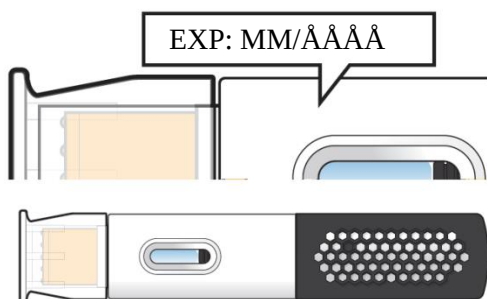
Figur B

- **Fjern ikke den klare hetten mens Libmyris ferdigfylt penn når 20 °C til 25°C**
- **Ikke** varm opp Libmyris ferdigfylt penn på noen annen måte. F.eks. **ikke** varm den opp i en mikrobølgeovn eller i varmt vann.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen hvis væsken har vært fryst (selv hvis tint).

TRINN 2: Sjekk utløpsdato, samle utstyr og vask hender

Trinn 2a. Sjekk utløpsdatoen på etiketten til den ferdigfylte pennen (se figur C).

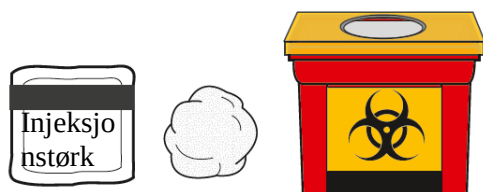
Ikke bruk den ferdigfylte pennen dersom utløpsdatoen (EXP) har passert.



Figur C

Trinn 2b. Plasser følgende på en ren, flat overflate (se figur D):

- 1 ferdigfylt penn til engangsbruk og injeksjonstørk.
- 1 bomullsdott eller gasbind (ikke inkludert).
- Punkteringsbestandig beholder for avfallshåndtering (ikke inkludert). Se Trinn 9 på slutten av denne bruksanvisningen for instruksjoner om hvordan du kaster din Libmyris ferdigfylte penn.



Figur D

Trinn 2c. Vask og tørk hendene (se figur E).

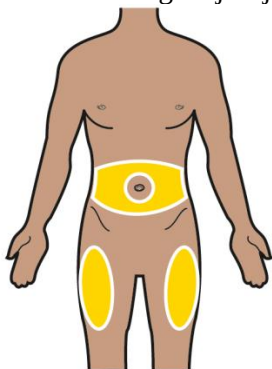


Figur E

TRINN 3: Velg og rengjør injeksjonsstedet

Trinn 3a. Velg et injeksjonssted (se figur F):

- Foran på lårene, eller
- magen din, minst 5 cm fra navlen.
- Minst 3 cm fra forrige injeksjonssted.



Figur F

Trinn 3b. Bruk injeksjonstørket til å rengjøre injeksjonsstedet med sirkelbevegelser (se figur G).



Figur G

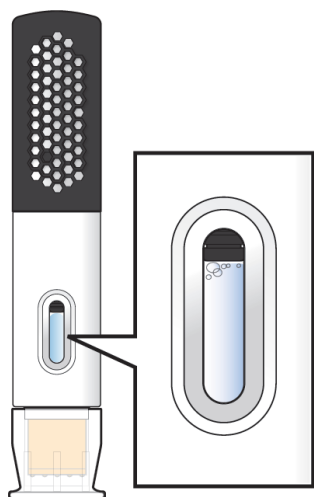
Ikke injiser gjennom klær.

Ikke injiser i hud som er sår, har blåmerker, er rød, hard, arrete, har strekkmerker eller områder med plakkpsoriasis.

TRINN 4: Sjekk legemidlet i inspeksjonsvinduet

Trinn 4a. Hold Libmyris ferdigfylt penn med det grå feltet pekende oppover. Sjekk inspeksjonsvinduet (se Figur H)

- Det er vanlig å se en eller flere bobler i vinduet.
- Sikre at væsken er klar og fargeløs.



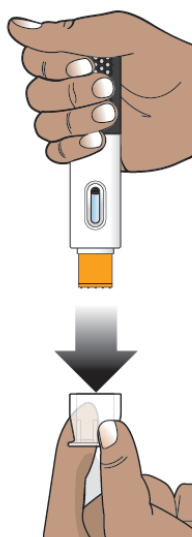
Figur H

Ikke bruk Libmyris ferdigfylt penn hvis væsken er uklar eller har partikler i seg.
Ikke bruk Libmyris ferdigfylt penn hvis den har falt eller er knust.

TRINN 5: Fjern den klare hetten

Trinn 5a. Dra den klare hetten rett av (se figur I).

Det er normalt å se en dråpe med væske på spissen av kanylen.



Figur I

Trinn 5b. Kast den klare hetten.

Ikke sett hetten på pennen igjen, dette kan skade kanylen. Pennen er klar til bruk når den klare hetten fjernes.

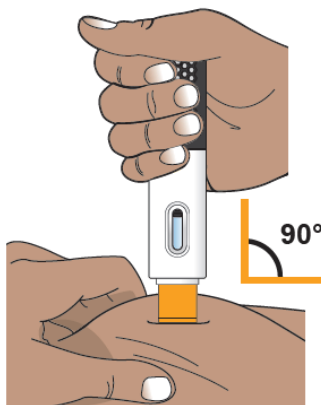
Trinn 5c. Snu Libmyris ferdigfylt penn slik at den oransje kanyleheten peker nedover mot injeksjonsstedet.

TRINN 6: Klem huden og plasser Libmyris ferdigfylt penn over injeksjonsstedet.

Trinn 6a. Klem huden på injeksjonsstedet for å lage et hevet område og hold det godt fast.

Trinn 6b. Sett den oransje kanyleheten i en 90-graders vinkel mot injeksjonsstedet (se figur J).

Hold pennen slik at du kan se inspeksjonsvinduet.



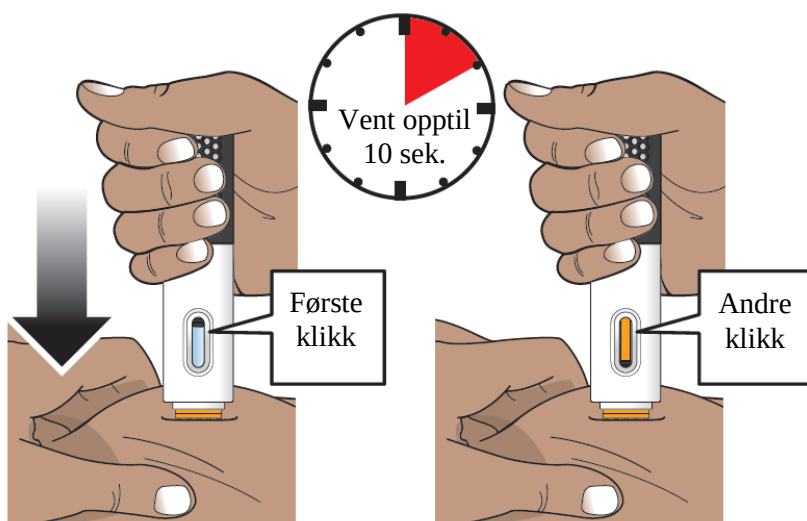
Figur J

TRINN 7: Gi injeksjonen

Trinn 7a. Press ned, og fortsett å presse pennen ned mot injeksjonsstedet (se figur K).

- Det første 'klikket' vil signalisere starten av injeksjonen (se figur K). Det kan ta opptil 10 sekunder å fullføre injeksjonen etter det første klikket.
- Fortsett å presse pennen ned mot injeksjonsstedet.
- Injeksjonen er fullført når den oransje indikatoren ikke flytter seg, og du kan ha hørt et andre 'klikk' (se figur L).

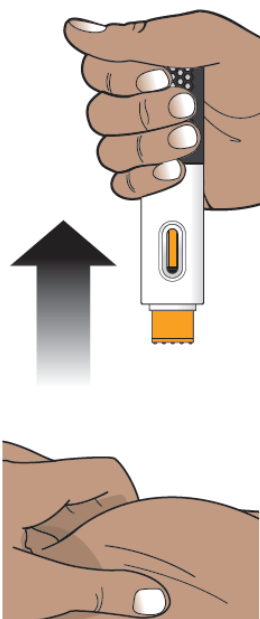
Ikke løft eller slipp presset på pennen på injeksjonsstedet før du har bekreftet at injeksjonen er fullført.



Figur K Figur L

TRINN 8: Fjerne Libmyris ferdigfylt penn fra huden, og pleie

Trinn 8a. Når injeksjonen er fullført, sakte løft Libmyris ferdigfylt penn fra huden. Den oransje kanylehetten vil dekke kanylespissen (se figur M).



Figur M

Hvis det er mer enn et par dråper væske på injeksjonsstedet, kontakt legen for hjelp.

Trinn 8b. Etter injeksjonen er fullført, plasser en bomullsdott eller gasbind på injeksjonsstedet.

Ikke gni.

Litt blødning ved injeksjonsstedet er normalt.

TRINN 9: Hvordan skal jeg kaste den brukte Libmyris ferdigfylte pennen?

Trinn 9a. Kast den brukte ferdigfylte pennen, kanyler og skarpe objekter i en spesiell avfallsbeholder med en gang etter bruk. (se figur N).

Ikke kast pennen i husholdningsavfallet.

Trinn 9b. Den klare hetten, injeksjonstørket, bomullsdott eller gasbind, blister og kartong kan kastes i husholdningsavfallet ditt.



Figur N

Hvis du ikke har en spesiell avfallsbeholder, kan du bruke en husholdningsavfallsbeholder som:

- er laget av tykk plastikk,
- kan lukkes med et tett lokk hvor skarpe objekter ikke kan stikke gjennom,
- kan stå oppreist og stabilt ved bruk,
- lekker ikke, og
- er merket for å gi riktig advarsel om farlig avfall i beholderen.

Når avfallsbeholderen er nesten full, må du følge lokale retningslinjer for kasting av slikt avfall.

Ikke kast brukte skarpe objekter og spesialavfall i husholdningsavfallet.

Ikke resirkuler en brukt beholder for spesialavfall.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Libmyris 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte adalimumab

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

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen din vil også gi deg et **pasientkort** som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før du begynner å bruke Libmyris og under behandling med Libmyris. Ha dette **pasientkortet på deg under studien og i 4 måneder etter den siste injeksjonen med Libmyris**.
- 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 Libmyris er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Libmyris
3. Hvordan du bruker Libmyris
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Libmyris
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Bruksanvisning

1. Hva Libmyris er og hva det brukes mot

Libmyris inneholder virkestoffet adalimumab.

Libmyris brukes til å behandle:

- Revmatoid artritt
- Plakkpsoriasis
- Hidrosadenitt
- Crohns sykdom
- Ulcerøs **kolitt**
- Ikke-infeksiøs uveitt

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

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

Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Libmyris brukes til å behandle moderat til alvorlig revmatoid artritt hos voksne. Det kan hende du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris.

Libmyris kan også brukes til å behandle alvorlig, aktiv og progrdierende revmatoid artritt uten tidligere metotreksatbehandling.

Libmyris 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 Libmyris sammen med metotreksat. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet kan Libmyris gis alene. Libmyris

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.

Libmyris 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 (noen ganger kalt acne inversa) er en kronisk og ofte smertefull hudbetennelsessykdom. symptomer kan inkludere ømme noder (klumper) og byller som kan lekke puss. Den innvirker vanligvis på spesielle hudområder slik som under brystene, armhulene, innsiden av lårene, lysken og baken. Arrdannelse kan også forekomme i påvirkede områder.

Libmyris brukes til å behandle:

- moderat til alvorlig hidrosadenitt hos voksne og
- moderat til alvorlig hidrosadenitt hos ungdom i 12 til 17 årsalderen.

Libmyris kan redusere antallet knuter og byller forårsaket av sykdommen. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris.

Crohns sykdom

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i fordøyelseskanalen.

Libmyris 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 disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris.

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tykktarmen.

Libmyris 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 disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris.

Ikke-infeksiøs uveitt

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet.

Libmyris 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.

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). Libmyris virker ved å redusere denne betennelsen. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris.

2. Hva du må vite før du bruker Libmyris

Bruk ikke Libmyris:

- 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 Libmyris 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 Libmyris, 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 Libmyris. Kontakt legen din hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Libmyris. Denne risikoen kan være større hvis du 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 du får symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Libmyris 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.

- Dersom du er over 65 år gammel, kan det være mer sannsynlig at du får betennelser mens du tar Libmyris. Legen din bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens du blir behandlet med Libmyris. 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. Bruke ikke Libmyris dersom du har aktiv tuberkulose
 - Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med adalimumab, kommer legen din til å undersøke om du har tegn eller symptomer på tuberkulose før Libmyris -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 adalimumab 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 Libmyris. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Libmyris 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 han/hun kan bruke Libmyris. 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 Libmyris.
 - Spør legen din før du får vaksiner.
 - Det anbefales at barn, hvis mulig, vaksineres som planlagt i henhold til alderen før behandling med Libmyris startes.
 - Dersom du ble behandlet med Libmyris under graviditet, kan ditt spedbarn 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 spedbarnets leger og annet helsepersonell at du brukte Libmyris under graviditeten, slik at de kan vurdere når du burde vaksineres.

Hjertesvikt

- Dersom du har lett hjertesvikt og blir behandlet med Libmyris, 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 Libmyris.

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 adalimumab 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 Libmyris, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man sett en sjelden og alvorlig type lymfom hos pasienter som bruker adalimumab. Noen av disse pasientene ble også behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin.
 - Fortell legen din dersom du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin sammen med Libmyris.
 - Tilfeller av ikke-melanom hudkreft har blitt sett hos pasienter som får adalimumab.
 - Fortell legen din hvis nye hudlesjoner (unormale forandringer på huden) viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende hudlesjoner forandrer seg.
- Andre krefttyper enn lymfomer er sett hos pasienter som hadde en bestemt type lungesykdom kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og som fikk behandling med andre TNF-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 Libmyris føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

Barn og ungdom

- Vaksinerings: Hvis mulig, bør barn og ungdom være up-to-date med alle vaksiner før de bruker Libmyris.

Andre legemidler og Libmyris

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

Du må ikke ta Libmyris sammen med legemidler som inneholder virkestoffene:

- anakinra
- abatacept.

Libmyris 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 (NSAIDer).

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 Libmyris.
- Snakk med legen din før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Libmyris bør kun brukes under graviditet dersom det er nødvendig.
- I henhold til en studie på gravide var det ingen større risiko for fosterskader når moren hadde fått adalimumab under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått adalimumab.
- Libmyris kan brukes under amming.
- Dersom du bruker Libmyris under graviditet, kan spedbarnet ditt ha en høyere risiko for å få en infeksjon.
- Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet og annet helsepersonell om din bruk av Libmyris under graviditeten før spedbarnet vaksineres. For mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler».

Kjøring og bruk av maskiner

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

Libmyris inneholder natrium og polysorbat 80

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

Dette legemidlet inneholder 1 mg polysorbat 80 i hver ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Fortell legen din dersom barnet ditt har noen kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Libmyris

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

Anbefalte doser med Libmyris for hvert godkjent bruksområde er vist i tabellen under. Legen din kan forskrive en annen styrke av Libmyris dersom du trenger en annen dose.

Revmatoid artritt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	40 mg annenhver uke.	Ved revmatoid artritt forsettes metotreksat mens du bruker Libmyris. Dersom legen din bestemmer at metotreksat er uegnet, kan Libmyris bli gitt alene.

		Dersom du har revmatoid artritt og du ikke får metotreksat med Libmyris-behandlingen, kan legen din bestemme seg for å gi Libmyris 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.
--	--	--

Plakkpsoriasis		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 80 mg (en dose på 80 mg), etterfulgt av 40 mg annenhver uke med start fra en uke etter den første dosen.	Dersom du har en utilstrekkelig respons, kan legen din øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Hidrosadenitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 160 mg (to injeksjoner på 80 mg på én dag eller to 80 mg injeksjoner per dag på to etterfølgende dager), etterfulgt av en dose på 80 mg (en 80 mg injeksjon på én dag) to uker senere. Etter ytterligere to uker fortsett med en dose på 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke som foreskrevet av legen din.	Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på det påvirkede området.
Barn og ungdom fra 12 til 17 år som veier 30 kg eller mer	Første dose på 80 mg (en injeksjon på 80 mg på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke med start en uke senere.	Dersom du har en utilstrekkelig respons til Libmyris 40 mg annenhver uke, kan legen din øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på det påvirkede området.

Crohns sykdom		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn, ungdom og voksne fra 6 år som veier 40 kg eller mer	Første dose på 80 mg (en injeksjon på 80 mg) etterfulgt av 40 mg to uker senere. Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen foreskrive en første dose på 160 mg (to 80 mg injeksjoner på én dag eller en 80 mg injeksjon på to etterfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (en 80 mg injeksjon) to uker senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Legen din kan øke dose til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.
Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg	Libmyris ferdigfylt sprøyte bør ikke gis til barn eller ungdom som veier under 40 kg med Crohns sykdom, siden det ikke er mulig å gi mindre doser enn 80 mg.	

Ulcerøs kolitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 160 mg (to doser på 80 mg på én dag eller en 80 mg injeksjon per dag på to etterfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (en 80 mg injeksjon) to uker senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Legen din kan øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.
Barn og ungdom fra 6 år som veier mindre enn 40 kg	Første dose på 80 mg (en 80 mg injeksjon), etterfulgt av 40 mg (én 40 mg injeksjon) to uker senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Du bør fortsette å ta adalimumab ved din vanlige dose, selv etter at du blir 18 år gammel.
Barn og ungdom fra 6 år som veier 40 kg eller mer.	Første dose på 160 mg (to doser på 80 mg på én dag eller en 80 mg injeksjon per dag på to etterfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (en 80 mg injeksjon) to uker senere. Deretter er vanlig dose 80 mg annenhver uke.	Du bør fortsette å ta adalimumab ved din vanlige dose, selv etter at du blir 18 år gammel.

Ikke-infeksiøs uveitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader

Voksne	Første dose på 80 mg (en 80 mg injeksjon), etterfulgt av 40 mg annenhver uke med start en uke etter den første dosen.	Kortikosteroider eller andre legemidler som influerer immunsystemet kan fortsettes mens du bruker Libmyris. Libmyris kan også gis alene.
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 Libmyris sammen med metotreksat.

Metode og administrasjonsmåte

Libmyris administreres ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

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

Dersom du tar for mye av Libmyris

Dersom du ved et uhell injiserer Libmyris oftere enn legen 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 Libmyris

Dersom du glemmer å ta en injeksjon, skal du injisere neste dose Libmyris så snart du husker det. Deretter tar du neste dose den dagen det opprinnelig var planlagt, som om du ikke hadde glemt en dose.

Dersom du avbryter behandling med Libmyris

Beslutningen om å avbryte behandling med Libmyris bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake hvis du slutter å bruke Libmyris.

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 Libmyris.

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 adalimumab.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødme eller kløe)
- luftveisinfeksjon (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, lungebetennelse)
- hodepine
- smerter i buken
- kvalme og oppkast
- utslett
- smerter i muskler 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 adalimumab har ikke symptomer og kan bare vises gjennom blodprøver. Disse er:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for røde blodlegemer
- forhøyede lipider i blod
- forhøyede leverenzymer

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- høye blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for blodplater
- forhøyet urinsyre i blod
- unormale blodverdier for natrium
- lave blodverdier for kalsium
- lave blodverdier for fosfat
- høyt blodsukker
- høye blodverdier for laktatdehydrogenase
- tilstedeværelse av autoantistoffer i blod
- lavt kaliumnivå i blodet

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve)

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og antall plater

Melding av bivirkninger

Kontakt 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 Libmyris

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

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

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

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

Alternativ oppbevaring:

Ved behov (f.eks. når du er på reise) kan en enkelt Libmyris ferdigfylt sprøyte oppbevares ved 20 °C til 25 °C for en periode på maksimum 30 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring ved 20 °C til 25 °C **må sprøyten brukes innen 30 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet.

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

Ikke bruk dette legemidlet dersom væsken er uklar, misfarget eller har flak eller partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør 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 Libmyris

- Virkestoffet er adalimumab.
- De andre ingrediensene er natriumklorid, sukrose, polysorbat 80 (E 433), vann til injeksjon, saltsyre (for pH-justering), natriumhydroksid (for pH-justering).

Hvordan Libmyris ferdigfylt sprøyte ser ut og innholdet i pakningen

Libmyris 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse leveres som en steril oppløsning av 80 mg adalimumab oppløst i 0,8 ml oppløsning.

Libmyris ferdigfylt sprøyte er en glasssprøyte som inneholder adalimumaboppløsning.

Hver pakke inneholder 1 ferdigfylt sprøyte pakket i en blister med 1 injeksjonstørk.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

Tilvirkere

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str 8
79539 Lörrach
Tyskland

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavík, 102
Ísland

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

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

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Pharm Sp. z.o.o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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

7. Bruksanvisning

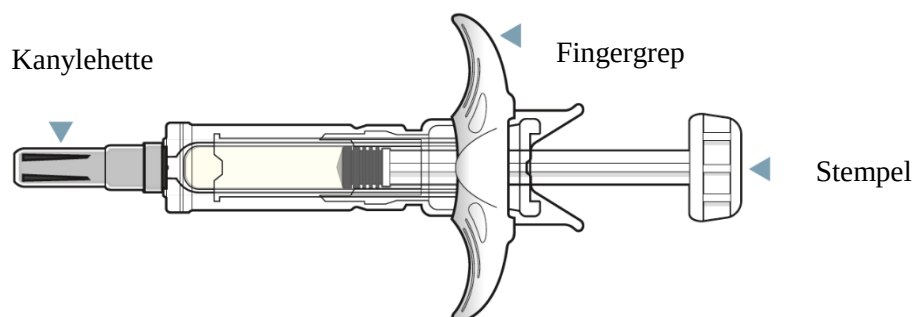
BRUKSANVISNING

Libmyris (adalimumab) ferdigfylt sprøyte

80 mg / 0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning, for subkutan bruk

Les bruksanvisningen nøye før du bruker Libmyris ferdigfylt sprøyte for engangsbruk

Libmyris ferdigfylt sprøyte



Viktig informasjon før du injiserer Libmyris ferdigfylt sprøyte til engangsbruk

Viktig informasjon:

- Kun til subkutan injeksjon
- **Bruk ikke** sprøyten, og ring legen eller farmasøyten dersom:
 - Væsken er uklar, misfarget eller har flak og partikler i seg
 - Utløpsdatoen er passert
 - Væsken har vært fryst (selv hvis tint), eller i direkte sollys
 - Den ferdigfylte sprøyten har falt på gulvet eller knust
- Ikke fjern kanylehetten før rett før du skal sette en injeksjon. Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Se avsnitt 5 i pakningsvedlegget om hvordan du skal oppbevare Libmyris ferdigfylt sprøyte til engangsbruk.

Før injisering:

Legen din bør vise deg hvordan du skal bruke Libmyris ferdigfylt sprøyte til engangsbruk for første gang.

Nåværende bruk av adalimumabsprøyter:

Selv om du har brukt andre adalimumabsprøyter tidligere, må du likevel lese instruksjonene nøye for å forstå hvordan du bruker enheten på riktig måte før du injiserer.

Spørsmål om bruk av Libmyris ferdigfylt sprøyte?

Spør legen din dersom du har spørsmål.

Forberede injisering av Libmyris ferdigfylt sprøyte

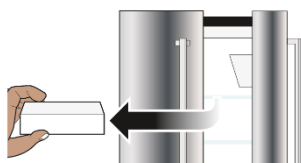
TRINN 1: Ta sprøyten ut av kjøleskapet og varm den til 20 °C till 25 °C i 15-30 minutter

1.1 Ta Libmyris ut av kjøleskapet (se figur A).

1.2 Legg Libmyris i 20 °C til 25 °C i 15 til 30 minutter før injisering (se figur B).

- **Fjern ikke** den grå kanylehetten mens Libmyris når 20 °C til 25°C

- **Ikke** varm opp Libmyris på noen annen måte. F.eks. **ikke** varm den opp i en mikrobølgeovn eller i varmt vann
- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten hvis væsken har vært fryst (selv vis tint)



Figur A



Figur B

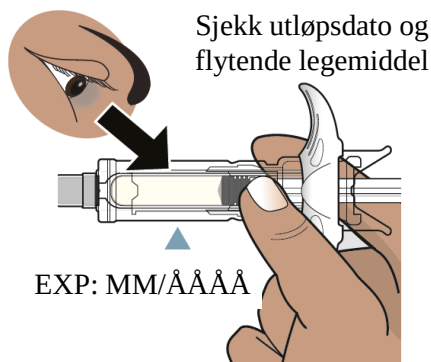
TRINN 2: Sjekk utløpsdato og flytende legemiddel

2.1 Sjekk utløpsdatoen på etiketten til den ferdigfylte sprøyten (se figur C).

- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom utløpsdatoen (EXP) har passert

2.2 Sjekk det flytende legemidlet for å sikre at det er klart og fargeløst (figur C).

- **Ikke** bruk sprøyten, og ring legen eller farmasøyten dersom: væsken er uklar, misfarget, eller har flak og partikler i seg.

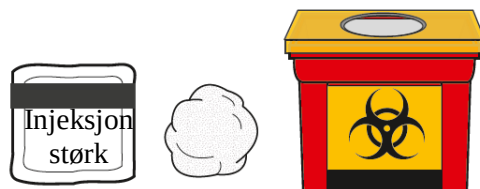


Figur C

TRINN 3: Samle utstyr og vask hendene

3.1 Plasser følgende på en ren, flat overflate (se figur D):

- 1 ferdigfylt sprøyte til engangsbruk og injeksjonstørk
- 1 bomullsdott eller gasbind (ikke inkludert)
- Punkteringsbestandig beholder for avfallshåndtering (ikke inkludert). Se trinn 9.



Figur D

3.2 Vask og tørk hendene (se figur E).



Figur E

Injisere Libmyris ferdigfylt sprøyte

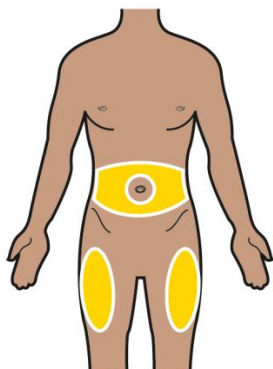
TRINN 4: Velg og rengjør injeksjonsstedet

4.1 Velg et injeksjonssted (se figur F):

- Foran på lårene, eller
- Magen din, minst 5 cm fra navlen.
- Minst 3 cm fra forrige injeksjonssted.

4.2 Bruk injeksjonstørket til å rengjøre injeksjonsstedet med sirkelbevegelser (se figur G).

- Ikke injiser gjennom klær.
- Ikke injiser i hud som er sår, har blåmerker, er rød, hard, arrete, har strekkmerker eller områder med psoriasis.



Figur F



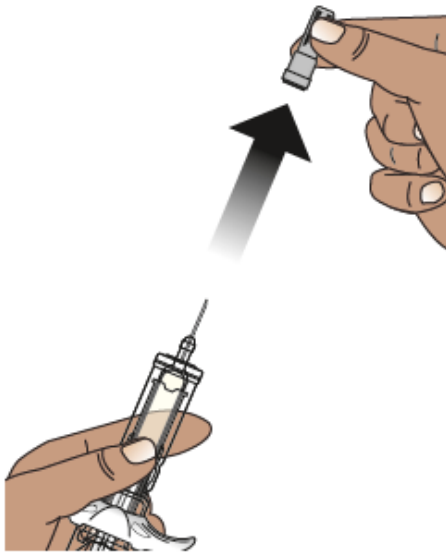
Figur G

TRINN 5: Fjern kanyleheten

5.1 Hold den ferdigfylte sprøyten i en hånd (se figur H).

5.2 Dra forsiktig kanyleheten rett av med den andre hånden (se figur H).

- Kast kanyleheten.
- Ikke sett kanyleheten på plass igjen.
- Ikke ta på kanylen med fingrene eller la kanylen komme borti noe.
- Hold den ferdigfylte sprøyten med kanylen pekende oppover. Du kan se luft i den ferdigfylte sprøyten. Dytt stempelet sakte oppover for å trykke luften ut gjennom kanylen.
- Du kan se en dråpe med væske på spissen av kanylen. Dette er normalt.



Figur H

TRINN 6: Hold sprøyten og klem på huden

6.1 Hold den ferdigfylte sprøyten i den ene hånden mellom tommel og pekefinger, som du holder en blyant. (se figur I). Ikke dra stempelet tilbake.

6.2 Klem forsiktig (klyp) det rengjorte området på injeksjonsstedet (mage eller lår) med den andre hånden (se figur J). Hold huden godt fast.



Figur I



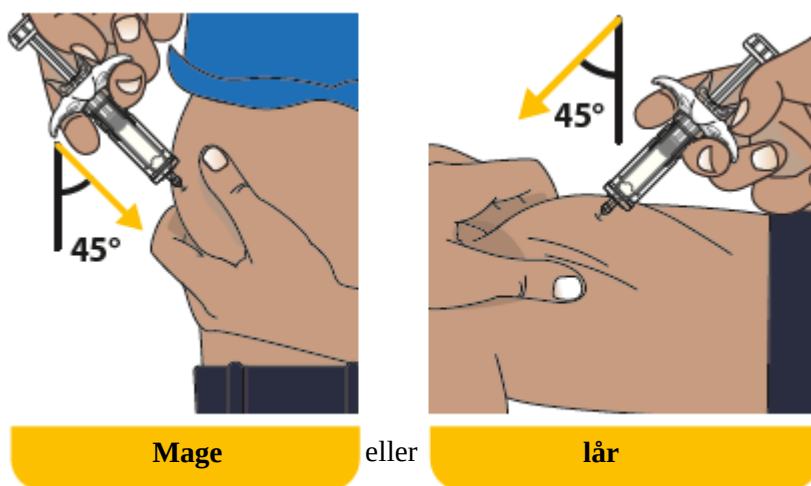
Figur J

TRINN 7: Injisere legemidlet

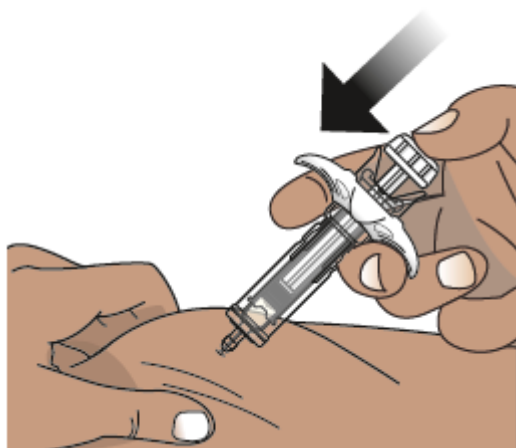
7.2 Sett kanylen helt inn i den klemte huden i en 45-graders vinkel med en rask, kortvarig bevegelse. (se figur K).

- Når kanylen er inne, slipp taket i huden.

7.2 Press sakte stemplet helt inn til hele oppløsningen er injisert og den ferdigfylte sprøyten er tom (se figur L).



Figur K



Figur L

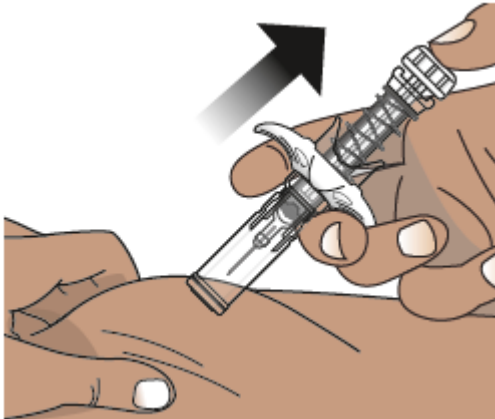
TRINN 8: La den ferdigfylte sprøyten fjerne kanylen fra huden

8.1 Løft sakte fingeren fra stemplet. Stempelet vil løftes og dra nålen ut av huden på injeksjonsstedet og inn i kanylebeskyttelsen (se figur M).

- Kanylen vil ikke trekkes helt tilbake dersom all væsken ikke er injisert. Snakk med legen, farmasøyten eller sykepleier dersom du tror du ikke har gitt full dose.
- Det er normalt å se en fjær rundt stempelstangen etter at kanylen er trukket tilbake.

8.2 Etter endt injeksjon, plasser en bomulldott eller gasbind på huden over injeksjonsstedet.

- **Ikke** gni.
- Litt blødning ved injeksjonsstedet er normalt.



Figur M

Kaste Libmyris ferdigfylt sprøyte

TRINN 9: Kaste den brukte sprøyten i en spesiell avfallsbeholder.

9.1 Kast den brukte ferdigfylte sprøyten, kanyler og skarpe objekter i en spesiell avfallsbeholder med en gang. (se figur N).

- **Ikke** kast den ferdigfylte sprøyten i vanlig husholdningsavfall

9.2 Kanylehetten, injeksjonstørket, bomulldott eller gasbind, blister og kartong kan kastes i husholdningsavfallet ditt.



Figur N

Tilleggsinformasjon for kasting

- Hvis du ikke har en spesiell avfallsbeholder, kan du bruke en husholdningsavfallsbeholder som:
 - er laget av tykk plastikk,
 - kan lukkes med et tett lokk hvor skarpe objekter ikke kan stikke gjennom,
 - kan stå oppreist og stabilt ved bruk,

- lekker ikke, og
- er merket for å gi riktig advarsel om farlig avfall i beholderen.

Når avfallsbeholderen er nesten full, må du følge lokale retningslinjer for kasting av slikt avfall. **Ikke** kast brukte skarpe objekter og spesialavfall i husholdningsavfallet. **Ikke** resirkuler en brukt beholder for spesialavfall.

Ta kontakt med legen din dersom du har spørsmål.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Libmyris 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn adalimumab

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

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen din vil også gi deg et **pasientkort** som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før du begynner å bruke Libmyris og under behandling med Libmyris. Ha dette **pasientkortet på deg under studien og i 4 måneder etter den siste injeksjonen med Libmyris**.
- 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 Libmyris er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Libmyris
3. Hvordan du bruker Libmyris
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Libmyris
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Bruksanvisning

1. Hva Libmyris er og hva det brukes mot

Libmyris inneholder virkestoffet adalimumab.

Libmyris brukes til å behandle:

- Revmatoid artritt
- Plakkpsoriasis
- Hidrosadenitt
- Crohns sykdom
- Ulcerøs **kolitt**
- Ikke-infeksiøs uveitt

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

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

Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Libmyris brukes til å behandle moderat til alvorlig revmatoid artritt hos voksne. Det kan hende du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris.

Libmyris kan også brukes til å behandle alvorlig, aktiv og progrdierende revmatoid artritt uten tidligere metotreksatbehandling.

Libmyris 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 Libmyris sammen med metotreksat. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet kan Libmyris 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.

Libmyris 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 (noen ganger kalt acne inversa) er en kronisk og ofte smertefull hudbetennelsessykdom. symptomer kan inkludere ømme noder (klumper) og byller som kan lekke puss. Den innvirker vanligvis på spesielle hudområder slik som under brystene, armhulene, innsiden av lårene, lysken og baken. Arrdannelse kan også forekomme i påvirkede områder.

Libmyris brukes til å behandle:

- moderat til alvorlig hidrosadenitt hos voksne og
- moderat til alvorlig hidrosadenitt hos ungdom i 12 til 17 årsalderen.

Libmyris kan redusere antallet knuter og byller forårsaket av sykdommen. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris.

Crohns sykdom

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i fordøyelseskanalen.

Libmyris 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 disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris.

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tykktarmen.

Libmyris 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 disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris.

Ikke-infeksiøs uveitt

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet.

Libmyris 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.

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). Libmyris virker ved å redusere denne betennelsen. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Libmyris.

2. Hva du må vite før du bruker Libmyris

Bruk ikke Libmyris:

- 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 har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen din eller apotek før Libmyris 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 Libmyris, 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 Libmyris. Kontakt legen din hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Libmyris. Denne risikoen kan være større hvis du 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 du får symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Libmyris en stund.
- Gi beskjed til legen din om du bor eller reiser i områder hvor soppinfeksjoner (f.eks. histoplasmos, 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.

- Dersom du er over 65 år gammel, kan det være mer sannsynlig at du får betennelser mens du tar Libmyris. Legen din bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens du blir behandlet med Libmyris. 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. Bruke ikke Libmyris dersom du har aktiv tuberkulose
 - Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med adalimumab, kommer legen din til å undersøke om du har tegn eller symptomer på tuberkulose før Libmyris -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 adalimumab 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 Libmyris. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Libmyris 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 han/hun kan bruke Libmyris. 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 Libmyris.
 - Spør legen din før du får vaksiner.
 - Det anbefales at barn, hvis mulig, vaksineres som planlagt i henhold til alderen før behandling med Libmyris startes.
 - Dersom du ble behandlet med Libmyris under graviditet, kan ditt spedbarn 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 spedbarnets leger og annet helsepersonell at du brukte Libmyris under graviditeten, slik at de kan vurdere når du burde vaksineres.

Hjertesvikt

- Dersom du har lett hjertesvikt og blir behandlet med Libmyris, 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 Libmyris.

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 adalimumab 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 Libmyris, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man sett en sjelden og alvorlig type lymfom hos pasienter som bruker adalimumab. Noen av disse pasientene ble også behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin.
 - Fortell legen din dersom du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin sammen med Libmyris.
 - Tilfeller av ikke-melanom hudkreft har blitt sett hos pasienter som får adalimumab.
 - Fortell legen din hvis nye hudlesjoner (unormale forandringer på huden) viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende hudlesjoner forandrer seg.
- Andre krefttyper enn lymfomer er sett hos pasienter som hadde en bestemt type lungesykdom kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og som fikk behandling med andre TNF-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 Libmyris føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

Barn og ungdom

- Vaksinerings: Hvis mulig, bør barn og ungdom være up-to-date med alle vaksiner før de bruker Libmyris.

Andre legemidler og Libmyris

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

Du må ikke ta Libmyris sammen med legemidler som inneholder virkestoffene:

- anakinra
- abatacept.

Libmyris 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 (NSAIDer).

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 Libmyris.
- Snakk med legen din før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Libmyris bør kun brukes under graviditet dersom det er nødvendig.
- I henhold til en studie på gravide var det ingen større risiko for fosterskader når moren hadde fått adalimumab under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått adalimumab.
- Libmyris kan brukes under amming.
- Dersom du bruker Libmyris under graviditet, kan spedbarnet ditt ha en høyere risiko for å få en infeksjon.
- Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet og annet helsepersonell om din bruk av Libmyris under graviditeten før spedbarnet vaksineres. For mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler».

Kjøring og bruk av maskiner

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

Libmyris inneholder natrium og polysorbat 80

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

Dette legemidlet inneholder 1 mg polysorbat 80 i hver ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Fortell legen din dersom barnet ditt har noen kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Libmyris

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

Anbefalte doser med Libmyris for hvert godkjent bruksområde er vist i tabellen under. Legen din kan forskrive en annen styrke av Libmyris dersom du trenger en annen dose.

Revmatoid artritt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	40 mg annenhver uke.	Ved revmatoid artritt forsettes metotreksat mens du bruker Libmyris. Dersom legen din bestemmer at metotreksat er uegnet, kan Libmyris bli gitt alene. Dersom du har revmatoid artritt og du ikke får metotreksat med

		Libmyris-behandlingen, kan legen din bestemme seg for å gi Libmyris 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.
--	--	---

Plakkpsoriasis

Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 80 mg (en dose på 80 mg), etterfulgt av 40 mg annenhver uke med start fra en uke etter den første dosen.	Dersom du har en tilstrekkelig respons, kan legen din øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Hidrosadenitt

Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 160 mg (to injeksjoner på 80 mg på én dag eller to 80 mg injeksjoner per dag på to etterfølgende dager), etterfulgt av en dose på 80 mg (en 80 mg injeksjon på én dag) to uker senere. Etter ytterligere to uker fortsett med en dose på 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke som foreskrevet av legen din.	Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på det påvirkede området.
Barn og ungdom fra 12 til 17 år som veier 30 kg eller mer	Første dose på 80 mg (en injeksjon på 80 mg på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke med start en uke senere.	Dersom du har en tilstrekkelig respons til Libmyris 40 mg annenhver uke, kan legen din øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på det påvirkede området.

Crohns sykdom		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn, ungdom og voksne fra 6 år som veier 40 kg eller mer	Første dose på 80 mg (en injeksjon på 80 mg) etterfulgt av 40 mg to uker senere. Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen foreskrive en første dose på 160 mg (to 80 mg injeksjoner på én dag eller en 80 mg injeksjon på to etterfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (en 80 mg injeksjon) to uker senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Legen din kan øke dose til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.
Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg	Libmyris ferdigfylt pen bør ikke gis til barn eller ungdom som veier under 40 kg med Crohns sykdom, siden det ikke er mulig å gi mindre doser enn 80 mg.	

Ulcerøs kolitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 160 mg (to doser på 80 mg på én dag eller en 80 mg injeksjon per dag på to etterfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (en 80 mg injeksjon) to uker senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Legen din kan øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.
Barn og ungdom fra 6 år som veier mindre enn 40 kg	Første dose på 80 mg (en 80 mg injeksjon), etterfulgt av 40 mg (én 40 mg injeksjon) to uker senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Du bør fortsette å ta adalimumab ved din vanlige dose, selv etter at du blir 18 år gammel.
Barn og ungdom fra 6 år som veier 40 kg eller mer.	Første dose på 160 mg (to doser på 80 mg på én dag eller en 80 mg injeksjon per dag på to etterfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (en 80 mg injeksjon) to uker senere. Deretter er vanlig dose 80 mg annenhver uke.	Du bør fortsette å ta adalimumab ved din vanlige dose, selv etter at du blir 18 år gammel.

Ikke-infeksiøs uveitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader

Voksne	Første dose på 80 mg (en 80 mg injeksjon), etterfulgt av 40 mg annenhver uke med start en uke etter den første dosen.	Kortikosteroider eller andre legemidler som influerer immunsystemet kan fortsettes mens du bruker Libmyris. Libmyris kan også gis alene.
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 Libmyris sammen med metotreksat.

Metode og administrasjonsmåte

Libmyris administreres ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

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

Dersom du tar for mye av Libmyris

Dersom du ved et uhell injiserer Libmyris oftere enn legen 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 Libmyris

Dersom du glemmer å ta en injeksjon, skal du injisere neste dose Libmyris så snart du husker det. Deretter tar du neste dose den dagen det opprinnelig var planlagt, som om du ikke hadde glemt en dose.

Dersom du avbryter behandling med Libmyris

Beslutningen om å avbryte behandling med Libmyris bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake hvis du slutter å bruke Libmyris.

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 Libmyris.

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 adalimumab.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødme eller kløe)
- luftveisinfeksjon (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, lungebetennelse)
- hodepine
- smerter i buken
- kvalme og oppkast
- utslett
- smerter i muskler 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, blokkade av et blodkar
- lungesykdom som forårsaker andpustenhet (inkludert betennelse)
- lungeemboli (blodpropp i en blodåre i lungene)
- pleuravæske (unormal samling av væske i lungesekken)
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg
- svelgeproblemer
- opphovnet ansikt
- betennelse i galleblæren, gallestein
- fettlever
- 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 adalimumab har ikke symptomer og kan bare vises gjennom blodprøver. Disse er:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for røde blodlegemer
- forhøyede lipider i blod
- forhøyede leverenzymer

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- høye blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for blodplater
- forhøyet urinsyre i blod
- unormale blodverdier for natrium
- lave blodverdier for kalsium
- lave blodverdier for fosfat
- høyt blodsukker
- høye blodverdier for laktatdehydrogenase
- tilstedeværelse av autoantistoffer i blod
- lavt kaliumnivå i blodet

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve)

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og antall plater

Melding av bivirkninger

Kontakt 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 Libmyris

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

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

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

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

Alternativ oppbevaring:

Ved behov (f.eks. når du er på reise) kan en enkelt Libmyris ferdigfylt penn oppbevares ved 20 °C til 25 °C for en periode på maksimum 30 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring ved 20 °C til 25 °C **må pennen brukes innen 30 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet.

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

Ikke bruk dette legemidlet dersom væsken er uklar, misfarget eller har flak eller partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør 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 Libmyris

- Virkestoffet er adalimumab.
- De andre ingrediensene er natriumklorid, sukrose, polysorbat 80, vann til injeksjon, saltsyre (for pH-justering), natriumhydroksid (for pH-justering).

Hvordan Libmyris ferdigfylt sprøyte ser ut og innholdet i pakningen

Libmyris 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn leveres som en 0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning i et nålbasert injiseringsystem (autoinjektor) som inneholder en ferdigfylt glassprøyte med en ferdigmontert kanyle og stempelstopper (bromobutyl gummi). Pennen er en håndholdt, mekanisk injeksjonsenhet til engangsbruk.

Hver pakke inneholder 1 eller 3 ferdigfylte penn(er) pakket i en blister med 1 eller 3 injeksjonstørk.

Ikke alle pakkestørrelser markedsføres.

Libmyris kan være tilgjengelig som en ferdigfylt sprøyte og/eller en ferdigfylt penn.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

Tilvirkere

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str 8
79539 Lörrach
Tyskland

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

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

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

Polska

STADA Pharm Sp. z o o.
Tel: +48 227377920

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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

7. Bruksanvisning

BRUKSANVISNING

Libmyris (adalimumab) ferdigfylt penn

80 mg / 0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning, for subkutan bruk

Les bruksanvisningen nøye før du bruker Libmyris ferdigfylt penn for engangsbruk

Før injisering

Legen din bør vise deg hvordan du skal bruke Libmyris ferdigfylt penn til engangsbruk for første gang.

Selv om du har brukt andre adalimumabpenner tidligere, virker denne forskjellig fra andre penner. Du må likevel lese bruksanvisningen nøye for å forstå hvordan du bruker Libmyris ferdigfylt penn på riktig måte før du injiserer.

Viktig informasjon

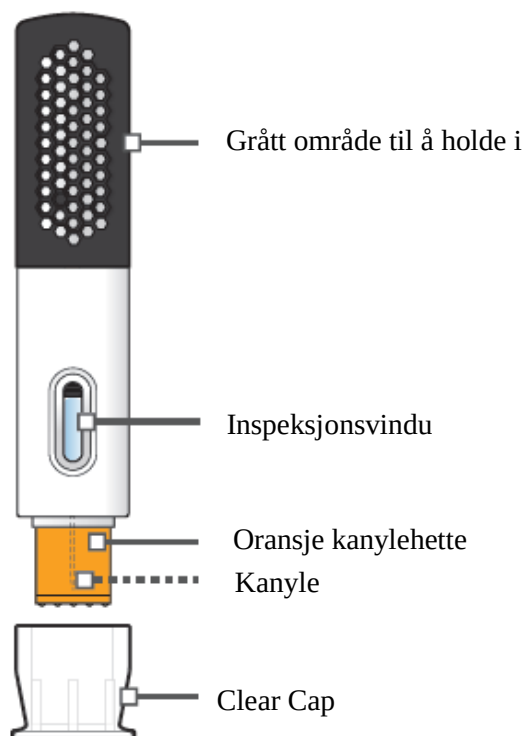
Bruk ikke pennen, og ring legen eller farmasøyten dersom:

- Væsken er uklar, misfarget eller har flak og partikler i seg
- Utløpsdatoen er passert
- Væsken har vært fryst (selv vis tint), eller i direkte sollys
- Den ferdigfylte pennen har falt på gulvet eller knust

Ikke fjern hetten før rett før du skal sette en injeksjon. Oppbevares utilgjengelig for barn.

Les hele bruksanvisningen før bruk av Libmyris ferdigfylt penn til engangsbruk.

Libmyris ferdigfylt penn



Hvordan skal jeg oppbevare Libmyris ferdigfylt penn til engangsbruk?

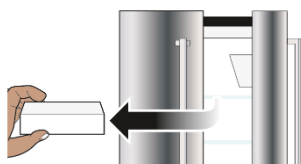
Libmyris ferdigfylt penn til engangsbruk oppbevares i originalkartongen i kjøleskap mellom 2 °C - 8 °C.

Ved behov (f.eks. når du er på reise) kan en enkelt Libmyris ferdigfylt sprøyte oppbevares ved 20 °C til 25 °C for en periode på maksimum **30 dager**.

Se avsnitt 5 i pakningsvedlegget for flere detaljer.

TRINN 1: Ta den ferdigfylte pennen ut av kjøleskapet og varm den til 20 °C til 25 °C i 15-30 minutter før injisering.

Trinn 1a. Ta Libmyris ferdigfylt penn til engangsbruk ut av kjøleskapet (se figur A).



Figur A

Trinn 1b. Legg Libmyris ferdigfylt penn i 20 °C til 25 °C i 15 til 30 minutter før injisering (se figur B).



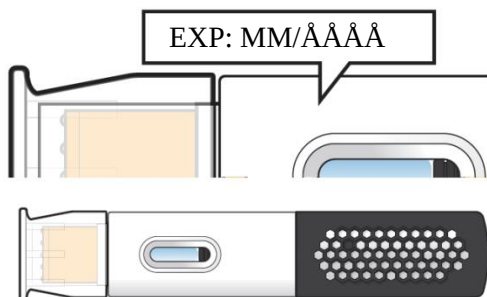
Figur B

- **Fjern ikke den klare hetten mens Libmyris ferdigfylt penn når 20 °C til 25°C**
- **Ikke** varm opp Libmyris ferdigfylt penn på noen annen måte. F.eks. **ikke** varm den opp i en mikrobølgeovn eller i varmt vann.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen hvis væsken har vært fryst (selv hvis tint).

TRINN 2: Sjekk utløpsdato, samle utstyr og vask hender

Trinn 2a. Sjekk utløpsdatoen på etiketten til den ferdigfylte pennen (se figur C).

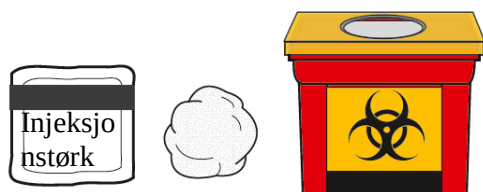
Ikke bruk den ferdigfylte pennen dersom utløpsdatoen (EXP) har passert.



Figur C

Trinn 2b. Plasser følgende på en ren, flat overflate (se figur D):

- 1 ferdigfylt penn til engangsbruk og injeksjonstørk.
- 1 bomullsdott eller gasbind (ikke inkludert).
- Punkteringsbestandig beholder for avfallshåndtering (ikke inkludert). Se Trinn 9 på slutten av denne bruksanvisningen for instruksjoner om hvordan du kaster din Libmyris ferdigfylte penn.



Figur D

Trinn 2c. Vask og tørk hendene (se figur E).

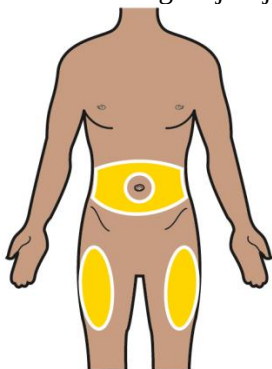


Figur E

TRINN 3: Velg og rengjør injeksjonsstedet

Trinn 3a. Velg et injeksjonssted (se figur F):

- Foran på lårene, eller
- magen din, minst 5 cm fra navlen.
- Minst 3 cm fra forrige injeksjonssted.



Figur F

Trinn 3b. Bruk injeksjonstørket til å rengjøre injeksjonsstedet med sirkelbevegelser (se figur G).



Figur G

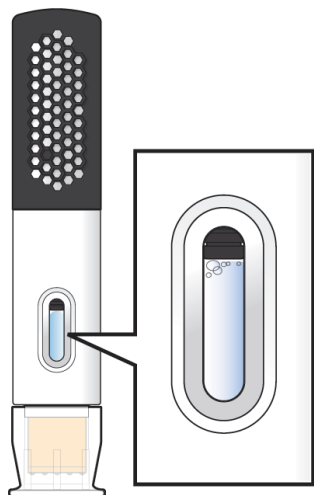
Ikke injiser gjennom klær.

Ikke injiser i hud som er sår, har blåmerker, er rød, hard, arrete, har strekkmerker eller områder med plakkpsoriasis.

TRINN 4: Sjekk legemidlet i inspeksjonsvinduet

Trinn 4a. Hold Libmyris ferdigfylt penn med det grå feltet pekende oppover. Sjekk inspeksjonsvinduet (se Figur H)

- Det er vanlig å se en eller flere bobler i vinduet.
- Sikre at væsken er klar og fargeløs.



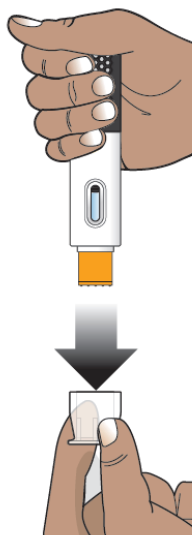
Figur H

Ikke bruk Libmyris ferdigfylt penn hvis væsken er uklar eller har partikler i seg.
Ikke bruk Libmyris ferdigfylt penn hvis den har falt eller er knust.

TRINN 5: Fjern den klare hetten

Trinn 5a. Dra den klare hetten rett av (se figur I).

Det er normalt å se en dråpe med væske på spissen av kanylen.



Figur I

Trinn 5b. Kast den klare hetten.

Ikke sett hetten på pennen igjen, dette kan skade kanylen. Pennen er klar til bruk når den klare hetten fjernes.

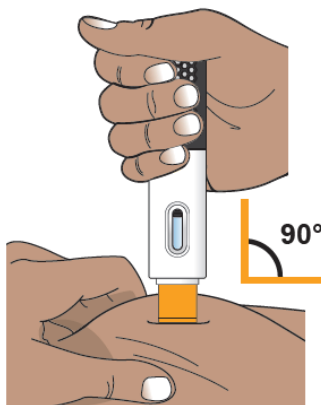
Trinn 5c. Snu Libmyris ferdigfylt penn slik at den oransje kanylehetten peker nedover mot injeksjonsstedet.

TRINN 6: Klem huden og plasser Libmyris ferdigfylt penn over injeksjonsstedet.

Trinn 6a. Klem huden på injeksjonsstedet for å lage et hevet område og hold det godt fast.

Trinn 6b. Sett den oransje kanylehetten i en 90-graders vinkel mot injeksjonsstedet (se figur J).

Hold pennen slik at du kan se inspeksjonsvinduet.



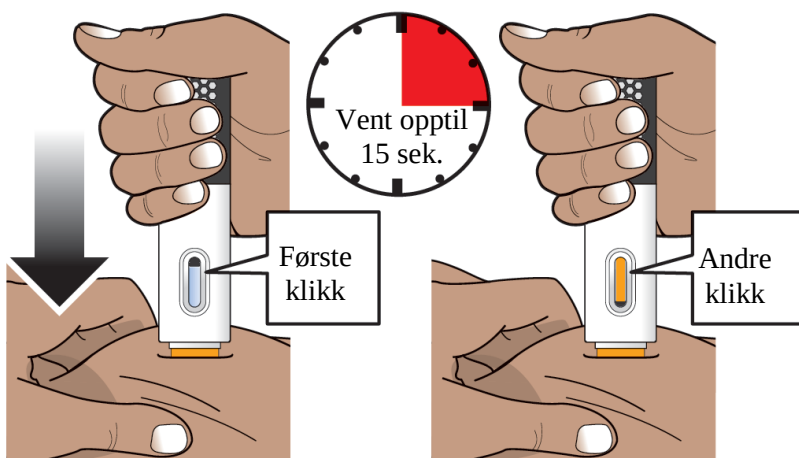
Figur J

TRINN 7: Gi injeksjonen

Trinn 7a. Press ned, og fortsett å presse pennen ned mot injeksjonsstedet (se figur K).

- Det første 'klikket' vil signalisere starten av injeksjonen (se figur K). Det kan ta opptil 15 sekunder å fullføre injeksjonen etter det første klikket.
- Fortsett å presse pennen ned mot injeksjonsstedet.
- Injeksjonen er fullført når den oransje indikatoren ikke flytter seg, og du kan ha hørt et andre 'klikk' (se figur L).

Ikke løft eller slipp presset på pennen på injeksjonsstedet før du har bekreftet at injeksjonen er fullført.

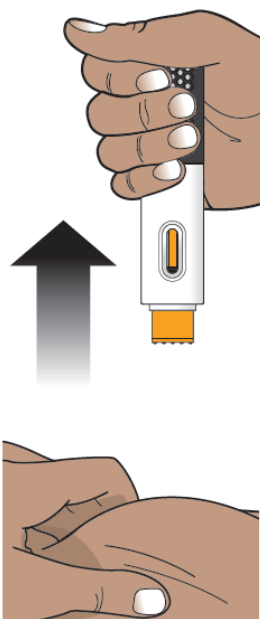


Figur K

Figur L

TRINN 8: Fjerne Libmyris ferdigfylt penn fra huden, og pleie

Trinn 8a. Når injeksjonen er fullført, sakte løft Libmyris ferdigfylt penn fra huden. Den oransje kanylehetten vil dekke kanylespissen (se figur M).



Figur M

Hvis det er mer enn et par dråper væske på injeksjonsstedet, kontakt legen for hjelp.

Trinn 8b. Etter injeksjonen er fullført, plasser en bomullsdott eller gasbind på injeksjonsstedet.

Ikke gni.

Litt blødning ved injeksjonsstedet er normalt.

TRINN 9: Hvordan skal jeg kaste den brukte Libmyris ferdigfylte pennen?

Trinn 9a. Kast den brukte ferdigfylte pennen, kanyler og skarpe objekter i en spesiell avfallsbeholder med en gang etter bruk. (se figur N).

Ikke kast pennen i husholdningsavfallet.

Trinn 9b. Den klare hetten, injeksjonstørket, bomullsdott eller gasbind, blister og kartong kan kastes i husholdningsavfallet ditt.



Figur N

Hvis du ikke har en spesiell avfallsbeholder, kan du bruke en husholdningsavfallsbeholder som:

- er laget av tykk plastikk,
- kan lukkes med et tett lokk hvor skarpe objekter ikke kan stikke gjennom,
- kan stå oppreist og stabilt ved bruk,
- lekker ikke, og
- er merket for å gi riktig advarsel om farlig avfall i beholderen.

Når avfallsbeholderen er nesten full, må du følge lokale retningslinjer for kasting av slikt avfall.

Ikke kast brukte skarpe objekter og spesialavfall i husholdningsavfallet.

Ikke resirkuler en brukt beholder for spesialavfall.