

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringsstillatelse

▼ 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

SOLYMBIC 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.
SOLYMBIC 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.
SOLYMBIC 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

SOLYMBIC 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Hver endose ferdigfylt sprøyte inneholder 20 mg adalimumab i 0,4 ml (50 mg/ml) oppløsning.

SOLYMBIC 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Hver endose ferdigfylt sprøyte inneholder 40 mg adalimumab i 0,8 ml (50 mg/ml) oppløsning.

SOLYMBIC 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
Hver endose ferdigfylt penn inneholder 40 mg adalimumab i 0,8 ml (50 mg/ml) oppløsning.

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

SOLYMBIC 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
SOLYMBIC 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Injeksjonsvæske, oppløsning.

SOLYMBIC 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn (SureClick)
Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar og fargeløs til lys gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt

SOLYMBIC i kombinasjon med metotreksat er indisert til:

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

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

Gitt i kombinasjon med metotreksat reduserer SOLYMBIC progresjonshastigheten av den strukturelle leddskaden, målt ved røntgenundersøkelser, og forbedrer den fysiske funksjon.

Juvenil idiopatisk artritt

Entesittrelatert artritt

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

Aksial spondylartritt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

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

Aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

SOLYMBIC 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 anti-inflammatoriske legemidler.

Psoriasisartritt

SOLYMBIC er indisert til behandling av aktiv og progredierende psoriasisartritt hos voksne når responsen på tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler ikke har vært tilfredsstillende. SOLYMBIC reduserer progresjonshastighet av perifer leddskade, målt ved røntgen, hos pasienter med polyartikulære, symmetriske undergrupper av sykdommen (se pkt. 5.1) og forbedrer fysisk funksjon.

Psoriasis

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

Pediatrik plakkpsoriasis

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

Hidrosadenitt (*hidradenitis suppurativa*, HS)

SOLYMBIC er indisert til behandling av aktiv moderat til alvorlig hidrosadenitt (svettekjertelbetennelse) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell systemisk behandling av HS.

Crohns sykdom

SOLYMBIC 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.

Pediatriisk Crohns sykdom

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

Ulcerøs kolitt

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

Uveitt

SOLYMBIC er indisert til behandling av ikke-infeksiøs intermediaer, 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.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

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

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

Dosering

Revmatoid artritt

Anbefalt dose av SOLYMBIC til voksne pasienter med revmatoid artritt er en enkeltdose 40 mg adalimumab gitt som subkutan injeksjon hver annen uke. Det bør fortsettes med metotreksat under behandling med SOLYMBIC.

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

Ved monoterapi, kan noen pasienter som opplever en reduksjon i respons på SOLYMBIC ha nytte av en økning i doseintensiteten til 40 mg adalimumab hver uke.

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

Doseopphold

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

Reintroduksjon med SOLYMBIC etter et opphold på 70 dager eller lenger bør 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 SOLYMBIC 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.

For alle ovennevnte indikasjoner, tyder tilgjengelig data på at klinisk respons vanligvis oppnås innen 12 ukers behandling. Videre behandling av en pasient som ikke har respondert innen denne perioden bør overveies nøye.

Psoriasis

Anbefalt startdose av SOLYMBIC 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 ha nytte av en økning i doseringsfrekvensen til 40 mg hver uke. Fordeler og risiko ved fortsatt ukentlig behandling med bør revurderes nøye hos en pasient med en utilstrekkelig respons etter økningen i doseringsfrekvens (se pkt. 5.1). Dersom tilstrekkelig respons oppnås med økt doseringsfrekvens, kan dosen deretter reduseres til 40 mg annenhver uke.

Hidrosadenitt

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

Videre behandling utover 12 uker bør nøye overveies hos pasienter med ingen forbedring innen denne perioden.

Skulle det være nødvendig å avbryte behandlingen, kan ukentlig behandling med 40 mg SOLYMBIC startes igjen (se pkt. 5.1).

Nytte/risiko ved langvarig behandling bør regelmessig re-evalueres (se pkt. 5.1).

Crohns sykdom

Anbefalt induksjonsregime med SOLYMBIC hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom er 80 mg initialt (ved uke 0) etterfulgt av 40 mg ved uke 2. Dersom det er behov for rask behandlingsrespons kan et regime med 160 mg i uke 0 (dosen kan gis som fire injeksjoner i løpet av en dag eller to injeksjoner per dag to påfølgende dager), og 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 SOLYMBIC og sykdomssymptomer kommer tilbake, kan SOLYMBIC reintroduseres. Det er lite erfaring med reintroduksjon av SOLYMBIC 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 kan ha nytte av en økning i doseringsfrekvens til 40 mg SOLYMBIC hver 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 SOLYMBIC hos voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt er 160 mg ved uke 0 (dosen kan gis som fire injeksjoner i løpet av en dag eller som to injeksjoner per dag 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, kan ha nytte av en økning i doseringsfrekvens til 40 mg SOLYMBIC hver uke.

Klinisk respons oppnås vanligvis innen 2-8 ukers behandling. Behandling med SOLYMBIC bør ikke fortsette hos pasienter som ikke responderer i løpet av denne tiden.

Uveitt

Anbefalt startdose av SOLYMBIC til voksne pasienter med uveitt er 80 mg etterfulgt av 40 mg etter en uke, og deretter 40 mg annenhver uke. Det er begrenset erfaring med oppstart av behandling med adalimumab alene. Behandling med SOLYMBIC kan startes i kombinasjon med kortikosteroider og/eller med andre ikke-biologiske immunmodulerende midler. To uker etter oppstart av behandling med SOLYMBIC 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).

Eldre pasienter

Det er ikke nødvendig med justering av dosen.

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

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

Pediatrik populasjon

SOLYMBIC er kun tilgjengelig som 20 mg og 40 mg ferdigfylte sprøyter og 40 mg ferdigfylt penn. Det er ikke mulig å administrere SOLYMBIC til pediatriske pasienter som krever mindre enn en hel 20 mg eller 40 mg dose. Hvis det kreves en annen dose, må det benyttes andre adalimumab-produkter som tilbyr denne muligheten.

Entesittrelatert artritt

Anbefalt dose av SOLYMBIC til pasienter med entesittrelatert artritt i alderen 6 år og eldre er 24 mg/m² kroppsoverflate, opptil maksimum 40 mg adalimumab gitt subkutan som enkeltdose annenhver uke. Injeksjonsvolumet velges basert på pasientens høyde og vekt (tabell 1).

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

Tabell 1. SOLYMBIC-dose i milligram (mg) etter pasientens høyde og vekt for entesittrelatert artritt

Høyde (cm)	Total kroppsvekt (kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	-	-	-	-									
90	-	-	-	20	20	20							
100	-	-	-	20	20	20	-	-					
110	-	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-		
120	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-
130		20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
140		20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40*
150			-	-	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*
160			-	-	-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*
170				-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*	40*
180					-	-	-	40*	40*	40*	40*	40*	40*

* Maksimal enkeltdose er på 40 mg (0,8 ml)

- Ikke relevant. SOLYMBIC er kun tilgjengelig som 20 mg og 40 mg ferdigfylte sprøyter og 40 mg ferdigfylt penn

Pediatrik plakkpsoriasis

Anbefalt dose av SOLYMBIC er 0,8 mg per kg kroppsvekt (opptil maksimumsdose på 40 mg) administrert subkutant ukentlig for de første to dosene og deretter annenhver uke. Fortsettelse av behandlingen hos pasienter som ikke responderer innen 16 uker, bør vurderes nøye.

Hvis re-behandling med SOLYMBIC 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 mulig å dosere pasienter over 4 års alder, men med en vekt under 23 kg eller mellom 29 og 46 kg med dette produktet. Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn yngre enn 4 år ved denne indikasjonen.

Administrert dose er basert på pasientens vekt (tabell 2).

Tabell 2 SOLYMBIC-dose i milligram (mg) etter vekt for pasienter med pediatrik psoriasis

Kroppsvekt (kg)	Dose for pediatrik psoriasis
13–16	-
17–22	-
23–28	20 mg
29–34	-
35–40	-
41–46	-
47+	40 mg

- Ikke relevant, SOLYMBIC er kun tilgjengelig som 20 mg og 40 mg ferdigfylte sprøyter og 40 mg ferdigfylt penn.

Pediatrik Crohns sykdom

Pediatrik Crohns sykdom, pasienter < 40 kg:

Anbefalt SOLYMBIC induksjonsregime til pediatriske pasienter med alvorlig Crohns sykdom er 40 mg ved uke 0, etterfulgt av 20 mg ved uke 2. I tilfelle det er behov for en hurtigere respons på behandlingen, kan doseringen 80 mg ved uke 0 (dosen kan administreres som to injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg ved uke 2 benyttes med viten om at risikoen for bivirkninger kan øke ved bruk av en høyere induksjonsdose.

Etter induksjonsbehandling er anbefalt dose 20 mg annenhver uke via subkutan injeksjon. Noen pasienter som opplever utilstrekkelig respons kan dra nytte av å øke doseringsfrekvensen til 20 mg SOLYMBIC ukentlig.

Pediatrik Crohns sykdom, pasienter ≥ 40 kg:

Anbefalt SOLYMBIC induksjonsregime til pediatriske pasienter med alvorlig Crohns sykdom er 80 mg ved uke 0, etterfulgt av 40 mg ved uke 2. I tilfelle det er behov for en hurtigere respons på behandlingen, kan doseringen 160 mg ved uke 0 (dosen kan administreres som fire injeksjoner på en dag eller som to injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg ved uke 2 benyttes med viten om at risikoen for bivirkninger kan øke ved bruk av en høyere induksjonsdose.

Etter induksjonsbehandling er anbefalt dose 40 mg annenhver uke via subkutan injeksjon. Noen pasienter som opplever utilstrekkelig respons kan dra nytte av å øke doseringsfrekvensen til 40 mg SOLYMBIC ukentlig.

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.

Pediatrik hidrosadenitt

Sikkerhet og effekt av adalimumab hos barn i alderen 12-17 år har ikke blitt fastslått for hidrosadenitt. Ingen data er tilgjengelig. Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 12 år ved denne indikasjonen.

Pediatrik ulcerøs kolitt

Sikkerhet og effekt av adalimumab hos barn i alderen 4-17 år har ikke blitt klarlagt. Ingen data er tilgjengelig. Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn < 4 år ved denne indikasjonen.

Psoriasisartritt og aksial spondylartritt inkludert ankyloserende spondylitt

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

Pediatrik uveitt

Sikkerhet og effekt av adalimumab hos barn i alderen 2–17 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

SOLYMBIC administreres ved subkutan injeksjon. Fullstendige instruksjoner for riktig bruk finnes i pakkingsvedlegget.

En 40 mg penn, og 20 mg og 40 mg ferdigfylte sprøyter er tilgjengelige for pasienter for å ta en hel dose på 20 eller 40 mg.

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

For å bedre sporbarheten av biologiske legemidler, skal handelsnavnet 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 SOLYMBIC. Da eliminasjon av adalimumab kan ta opp til fire måneder, bør overvåking fortsette ut denne perioden.

Behandling med SOLYMBIC bør ikke startes opp hos pasienter med aktive infeksjoner, inkludert kroniske eller lokaliserte infeksjoner, før infeksjonene er under kontroll. Hos pasienter som har vært utsatt for tuberkulose eller har reist i områder hvor det er høy risiko for tuberkulose eller endemiske mykoser, som histoplasmose, koksidioidomykose eller blastomykose, skal nytte og risiko ved behandling med SOLYMBIC avveies før start av behandlingen (se *Andre opportunistiske infeksjoner*).

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

Alvorlige infeksjoner

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

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

Tuberkulose

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

Alle pasienter må vurderes med henblikk på både aktiv eller inaktiv ('latent') tuberkuløs infeksjon før behandling med SOLYMBIC 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.

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

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

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

Hvis 'latent' tuberkulose er diagnostisert må passende antituberkulose profylaksebehandling startes før behandling med SOLYMBIC begynner, og i samsvar med lokale retningslinjer.

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

Tilfeller av reaktivert tuberkulose har hendt 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, vekttnap, lavgradig feber, slapphet) under eller etter behandling med SOLYMBIC.

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

Reaktivering av hepatitt B

Reaktivering av hepatitt B har forekommet hos pasienter som behandles med TNF-antagonister inklusive adalimumab, og som er kroniske bærere av viruset og (dvs. overflateantigen-positive). Noen tilfeller var fatale. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av SOLYMBIC-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 SOLYMBIC 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. SOLYMBIC 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 SOLYMBIC vurderes til pasienter med tidligere eksisterende eller nylig oppståtte demyeliniserende sykdommer i det sentrale eller perifere nervesystemet. Seponering av SOLYMBIC 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 SOLYMBIC 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 SOLYMBIC seponeres umiddelbart og nødvendig behandling initieres.

Tørr naturgummi

Nålehetten til den ferdigfylte sprøyten eller pennen er laget av tørr naturgummi (et derivat av lateks), som kan fremkalle allergiske reaksjoner.

Immunsuppresjon

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

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

I kontrollerte kliniske studier av adalimumab 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

SOLYMBIC bør vurderes nøye. Man kan ikke utelukke en risiko for å utvikle hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter som behandles med SOLYMBIC (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 SOLYMBIC vurderes hos disse pasientene (se pkt. 4.8).

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

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

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

Hematologiske reaksjoner

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

Vaksinasjoner

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

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

Pasienter som behandles med SOLYMBIC kan få kombinerte vaksinasjoner, med unntak av levende vaksiner. Administrasjon av levende vaksiner på spedbarn eksponert for SOLYMBIC intrauterint anbefales ikke før 5 måneder etter morens siste injeksjon med SOLYMBIC 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 SOLYMBIC hos pasienter med lett hjertesvikt (NYHA-klasse I/II). SOLYMBIC er kontraindisert ved moderat eller alvorlig hjertesvikt (se pkt. 4.3). Behandling med SOLYMBIC skal seponeres hos pasienter som utvikler nye eller forverrede symptomer på kongestiv hjertesvikt.

Autoimmun aktivitet

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

Samtidig bruk av biologisk DMARDS eller TNF-antagonister

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

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

Kirurgi

Det er begrenset erfaring med hensyn til sikkerhet ved kirurgiske inngrep hos pasienter behandlet med adalimumab. Den lange halveringstiden for adalimumab bør tas med i vurderingen når det planlegges kirurgiske inngrep. En pasient som må opereres under behandling med SOLYMBIC 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 pasienter

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.

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 SOLYMBIC og anakinra er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 "Samtidig bruk av biologisk DMARDS eller TNF-antagonister").

Kombinasjonen av SOLYMBIC og abatacept er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 ”Samtidig bruk av biologisk DMARDS eller TNF-antagonister”).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder, prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder anbefales sterkt å benytte sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette å bruke det i minst fem måneder etter siste SOLYMBIC-behandling.

Graviditet

Det foreligger begrensede kliniske data på bruk av adalimumab under graviditet.

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

På grunn av hemming av TNF α kan adalimumab som gis i løpet av graviditeten påvirke den normale immunresponsen hos nyfødte. Det anbefales ikke å gi SOLYMBIC under graviditet.

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 på spedbarn eksponert for adalimumab intrauterint anbefales ikke før 5 måneder etter morens siste injeksjon med adalimumab under graviditeten.

Amming

Det er ikke kjent om adalimumab skilles ut i morsmelk hos mennesker eller absorberes systemisk etter at det er administrert.

Siden immunglobuliner skilles ut i morsmelk hos mennesker, skal kvinner unngå å amme i minst fem måneder etter siste SOLYMBIC-behandling.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

SOLYMBIC kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vertigo og svekket syn kan oppstå etter administrering av SOLYMBIC (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 SOLYMBIC påvirker immunsystemet og bruk av dem kan påvirke kroppens forsvar mot infeksjon og kreft.

Fatale og livstruende bivirkninger (inklusive sepsis, opportunistiske infeksjoner og TB), HBV-reakivering og forskjellige maligniteter (inklusive leukemi, lymfom og 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

Bivirkninger hos pediatriske pasienter

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

Liste over bivirkninger i tabellform

Følgende liste av bivirkninger er basert på erfaring fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring og er vist i henhold til organklassesystem og forekomst i tabell 3 nedenfor: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Den høyeste frekvens som er sett blant de forskjellige indikasjonene er inkludert. Dersom det finnes ytterligere informasjon et annet sted i avsnittene 4.3, 4.4 og 4.8 vil denne bli merket med stjerne (*) i organsystem kolonnen.

Tabell 3 Bivirkninger

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer*	Svært vanlige	Luftveisinfeksjon (inkludert nedre og øvre luftveisinfeksjon, lungebetennelse, sinusitt, faryngitt, nasofaryngitt og herpesvirus pneumoni)
	Vanlige	Systemiske infeksjoner (inkludert blodforgiftning, candidiasis og influensa), Intestinale infeksjoner (inkludert viral gastroenteritt), Hud- og bløtvevsinfeksjoner (inkludert paronyki, cellulitt, impetigo, nekrotiserende fasciitt og herpes zoster), Øreinfeksjoner, Orale infeksjoner (inkludert herpes simplex, oral herpes, tanninfeksjoner), Infeksjoner i reproduksjonsorgan (inkludert vulvovaginal soppinfeksjon), Urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt), Soppinfeksjoner, Leddinfeksjoner

Organklassesytem	Frekvens	Bivirkninger
	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⁾
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

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
	Sjeldne	Multippel sklerose, Demyeliniseringsforstyrrelser (f. eks. optisk nevritt, Guillain-Barré syndrom) ¹⁾
Øyesykdommer	Vanlige	Synsforstyrrelser, Konjunktivitt, Blefaritt, Hevelse i øye
	Mindre vanlige	Diplopi
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Svimmelhet
	Mindre vanlige	Døvhets, Øresus
Hjertesykdommer*	Vanlige	Takykardi
	Mindre vanlige	Hjerteinfarkt ¹⁾ , Arytmi, Kongestiv hjertesvikt
	Sjeldne	Hjertestans
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon, Flushing, Hematomer
	Mindre vanlige	Aortaaneurisme, Vaskulær arteriell okklusjon, Tromboflebitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*	Vanlige	Astma, Dyspne, Hoste
	Mindre vanlige	Lungeemboli ¹⁾ , Interstitiell lungesykdom, Kronisk obstruktiv lungesykdom, Pneumonitt, Pleuravæske ¹⁾
	Sjeldne	Lungefibrose ¹⁾
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Abdominale smerter, Kvalme og oppkast
	Vanlige	Gastrointestinal blødning, Dyspepsi, Refluksøsofagitt (GERD), Sjøgrens syndrom
	Mindre vanlige	Pankreatitt, Dysfagi, Ansiktsødem
	Sjeldne	Intestinal perforasjon ¹⁾
Sykdommer i lever og galleveier*	Svært vanlige	Stigning i leverenzzymer
	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⁾

Organklassesytem	Frekvens	Bivirkninger
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett (inkludert eksfoliativt utslett)
	Vanlige	Forverring eller nytt tilfelle av psoriasis (inkludert palmoplantar pustular psoriasis) ¹⁾ , Urtikaria, Blåmerker (inkludert purpura), Dermatitt (inkludert eksem), Onychoclasia, Hyperhidrose, Alopeci ¹⁾ , Pruritus
	Mindre vanlige	Nattesvette, Arrdannelse
	Sjeldne	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnson syndrom ¹⁾ , Angioødem ¹⁾ , Kutan vaskulitt ¹⁾
	Ikke kjent	Forverring av dermatomyositt symptomer ¹⁾
Sykdommer i muskler og bindevev	Svært vanlige	Smerter i skjelett og muskulatur
	Vanlige	Muskelspasmer (inkludert forhøyet kreatinfosfokinase i blod)
	Mindre vanlige	Rabdomyolyse, Systemisk lupus erythematosus
	Sjeldne	Lupus-lignende syndrom ¹⁾
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Nedsatt nyrefunksjon, Hematuri
	Mindre vanlige	Nokturi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Erekttil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*	Svært vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert erytem på injeksjonsstedet)
	Vanlige	Brystsmerter, Ødem, Pyreksi ¹⁾
	Mindre vanlige	Inflammasjon
Undersøkelser*	Vanlige	Koagulasjons- og blødningsforstyrrelser (inkludert forlenget aktivert partiell tromboplastintid), Positiv test på autoantistoff (inkludert dobbelkjedet DNA), Forhøyet laktatdehydrogenase i blod
Skader, forgiftninger og prosedyrerelaterte bivirkninger	Vanlige	Svekket tilhelning

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

** inkludert utvidete åpne studier

¹⁾ inkluderer data fra spontanrapportering

Hidrosadenitt

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

Uveitt

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reaksjoner på injeksjonsstedet

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

Infeksjoner

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

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

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

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

Ingen maligniteter ble sett hos 249 pediatriske pasienter med en eksponering på 655,6 pasientår under kliniske studier med adalimumab hos pasienter med juvenil idiopatisk artritt (polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt). I tillegg ble ingen maligniteter sett hos 192 pediatriske pasienter med en eksponering på 498,1 pasientår under en klinisk studie med adalimumab hos pediatriske pasienter med Crohns sykdom. Ingen maligniteter ble sett hos 77 pediatriske pasienter med en eksponering på 80,0 pasientår, under en klinisk studie med adalimumab hos pediatriske pasienter med kronisk plakkpsoriasis.

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

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

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

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

Autoantistoffer

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

Bivirkninger i lever og galleveier

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

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

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

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

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

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

I kontrollerte studier med adalimumab (startdoser på 80 mg ved uke 0 etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra og med uke 1) hos 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.

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

Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

Etter behandling med adalimumab, ble det hos pasienter med revmatoid artritt observert hurtig reduksjon i nivåene på akutfase-reaktantene (C-reaktivt protein (CRP) og senkningsreaksjonen (SR)) og serumcytokinene (IL-6) sammenlignet med verdier ved oppstart. Serumnivåene til matrise metalloproteinaser (MMP-1 og MMP-3) som forårsaker vevsremodelleringen ansvarlig for

bruskødeleggelse avtok også etter administrasjon av adalimumab. Pasienter behandlet med adalimumab opplevde vanligvis en bedring av disse hematologiske tegnene på kronisk inflammasjon.

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Revmatoid artritt

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

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

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

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

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

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

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

forsinkelse av sykdomsprogresjon (vurdert på grunnlag av røntgenundersøkelse). RA-studie III hadde også forandringer i livskvalitet som et primært endepunkt.

ACR-respons

Prosentandelen av pasienter behandlet med adalimumab som oppnådde respons på ACR 20, 50 eller 70 i RA-studiene I, II og III var samsvarende. Resultatene for doseringen på 40 mg annenhver uke er oppsummert i tabell 4.

Tabell 4 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 opp til 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 %) hadde ACR 70 respons. Av 207 pasienter fortsatte 81 pasienter på 40 mg adalimumab annenhver uke i 10 år. Blant disse hadde 64 pasienter (79,0 %) ACR 20 respons, 56 pasienter (69,1 %) hadde ACR 50 respons og 43 pasienter (53,1 %) hadde ACR 70 respons.

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

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

I RA-studie V med pasienter med tidlig revmatoid artritt og som ikke tidligere var behandlet med metotreksat, førte kombinasjonsbehandlingen med adalimumab og metotreksat til raskere og signifikant større ACR-responser enn metotreksat monoterapi og adalimumab monoterapi ved uke 52, og responsene vedvarte ved uke 104 (se tabell 5).

Tabell 5 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 på adalimumab 40 mg annenhver uke i 10 år. Av disse hadde 154 pasienter (90,6 %) ACR 20 responser, 127 pasienter (74,7 %) hadde ACR 50 responser og 102 pasienter (60,0 %) hadde ACR 70 responser.

Ved uke 52 oppnådde 42,9 % av pasientene som fikk kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat klinisk remisjon (DAS28 < 2,6) sammenlignet med 20,6 % av pasientene som fikk metotreksat monoterapi og 23,4 % av pasientene som fikk adalimumab monoterapi. Kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat var klinisk og statistisk bedre enn metotreksat ($p < 0,001$) og adalimumab monoterapi ($p < 0,001$), for å oppnå en lettere sykdomstilstand, for pasienter som nylig var diagnostisert med moderat til alvorlig revmatoid artritt. Responsen for de to monoterapiarmene var lik ($p = 0,447$).

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 6).

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 6 Radiografisk gjennomsnittlig endring over 12 måneder i RA-studie III

	Placebo / MTX^a	Adalimumab/ MTX 40 mg hver annen 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 7).

Tabell 7 Radiografisk gjennomsnittlig endring ved uke 52 i RA-studie V

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

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

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

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

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

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

Livskvalitet og fysisk funksjon

Helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble vurdert ved hjelp av uførhetsindeksen i spørreskjemaet for helseutredning (Health Assessment Questionnaire HAQ) i de fire opprinnelige, veldefinerte og kontrollerte studiene, som var et forhåndsspesifisert primærendepunkt ved uke 52 i RA-studie III. Alle doseringer/regimer for adalimumab i alle fire studiene viste statistisk signifikant større forbedring i uførhetsindeksen til HAQ fra oppstart til 6. måned sammenlignet med placebo og i RA-studie III ble det samme observert ved uke 52. Resultater fra "Short Form Health Survey" (SF 36) ved alle doseringer/regimer av adalimumab i alle de fire studiene støtter disse funnene, med statistisk signifikante poengverdier for "Physical Component Summary" (PCS), og dessuten statistisk signifikante poengverdier for smerte- og vitalitetsområdet ved 40 mg dosert annenhver uke. Statistisk signifikant reduksjon i tretthet (fatigue) målt med poengverdier for funksjonell vurdering av behandling av kronisk sykdom (Functional assessment of chronic illness therapy – FACIT) ble observert i alle tre studier hvor det ble vurdert (RA-studiene I, III, IV).

I RA-studie III, vedvarte forbedringene i fysisk funksjon gjennom 520 uker (120 måneder) med åpen behandling hos de fleste 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.

Entesittrelatert artritt

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet studie hos 46 pediatrike pasienter (6 til 17 år) med moderat entesittrelatert artritt. Pasientene ble randomisert til behandling med enten 24 mg/m² kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg adalimumab, eller placebo annenhver uke i 12 uker. Den dobbeltblinde perioden ble etterfulgt av en åpen periode, hvor pasientene fikk 24 mg/m² kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg adalimumab subkutant annenhver uke i opptil ytterligere 192 uker. Det primære endepunktet var den prosentvise endringen, fra baseline til uke 12, i antall aktive ledd med artritt (hevelse som ikke skyldes misdannelse, eller ledd med tap av bevegelse pluss smerter og/eller ømhet), som ble oppnådd med gjennomsnittlig prosentvis nedgang på -62,6 % (median 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 adalimumabgruppen som forble i den åpne perioden av studien. Selv om det ikke er statistisk signifikant, viste de fleste av pasientene klinisk bedring i sekundære endepunkter som antall områder med entesitt, antall ømme ledd, antall hovne ledd, pediatrik ACR 50-respons, og pediatrik ACR 70-respons.

Aksial spondylartritt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

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

I en større AS-studie I med 315 pasienter viste resultatene en statistisk signifikant forbedring av sykdomstegn og symptomene på Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) hos de pasientene som fikk adalimumab sammenlignet med placebo. Signifikant respons ble observert først i uke 2 og vedvarte i 24 uker (tabell 8).

Tabell 8 Respons hos pasienter med ankyloserende spondylitt i placebokontrollert AS-studie – Studie I reduksjon av sykdomstegn og symptomer

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

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

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

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

Aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Adalimumab 40 mg hver annen uke ble undersøkt i 185 pasienter i en randomisert, 12 ukers dobbeltblind, placebokontrollert studie hos pasienter med aktiv ikke-radiografisk aksial spondylartritt (gjennomsnittlig baseline score for sykdomsaktivitet [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 6,4 for pasienter behandlet med adalimumab og 6,5 for pasienter på placebo) som har hatt utilstrekkelig respons på eller intoleranse overfor ≥ 1 NSAIDs, eller en kontraindikasjon for NSAIDs.

33 (18 %) av pasientene ble samtidig behandlet med sykdomsmodifiserende anti-revmatiske legemidler, og 146 (79 %) av pasientene med NSAIDs ved baseline. Den dobbeltblinde perioden ble etterfulgt av en åpen behandlingsperiode hvor pasientene får adalimumab 40 mg hver annen uke subkutant i inntil ytterligere 144 uker. Resultatene ved uke 12 viste statistisk signifikant forbedring av sykdomstegn og symptomer på aktiv ikke-radiografisk aksial spondylartritt hos pasienter behandlet med adalimumab sammenlignet med placebo (tabell 9).

Tabell 9 Respons hos pasienter med ankyloserende spondylitt i placebokontrollert Axial SpA studie

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

^a Assessments in Spondyloarthritis International Society

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d gjennomsnittlig endring fra baseline

^e n = 91 placebo og n = 87 adalimumab

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

^g n = 73 placebo og n = 70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n = 84 placebo og adalimumab

^j n = 82 placebo og n = 85 adalimumab

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

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

Hemming av inflammasjon

Signifikante forbedringer i tegn på inflammasjon målt ved hs-CRP og MRI av både 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.

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 10 ACR-respons i placebokontrollerte studier av psoriasisartritt (prosent av pasientene)

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

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

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

N/A ikke aktuell

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

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

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

Hos pasienter som 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

Sikkerheten og effekten 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, dobbeltblindede studier. 73 % av pasientene i psoriasisstudiene I og II var tidligere behandlet med systemisk behandling eller lysbehandling. Sikkerheten og effekten 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 ≥ 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 11 og 12).

Tabell 11 Psoriasis Studie I (REVEAL) - Resultater av effekt ved uke 16

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

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

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

Tabell 12 Psoriasis Studie II (CHAMPION) - Resultater av effekt ved uke 16

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

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

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

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

^d $p < 0,05$ adalimumab *versus* metotreksat

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

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

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

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

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

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

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

Tabell 13 Psoriasisstudie IV Resultater på effekt ved 16, 26 og 52 uker

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

^a p < 0,001, Adalimumab vs. placebo

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

Pediatrik plakkpsoriasis

Effekten av adalimumab ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 114 pediatrike pasienter fra alderen 4 år med alvorlig kronisk plakkpsoriasis (definert ved PGA ≥ 4 eller > 20 % BSA eller > 10 % BSA inkludert veldig tykke lesjoner eller 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 (opp til 40 mg), 0,4 mg/kg annenhver uke (opp til 20 mg) eller metotreksat 0,1-0,4 mg/kg ukentlig (opp til 25 mg). Ved uke 16, hadde flere pasienter randomisert til adalimumab 0,8 mg/kg positiv respons (f.eks. PASI 75) sammenlignet med de som ble randomisert til gruppen med 0,4 mg/kg annenhver uke eller metotreksat.

Tabell 14: Pediatrik plakkpsoriasis – resultater av effekt ved uke 16

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

^a MTX = metotreksat

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

^c p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg vs. MTX

Pasienter som oppnådde PASI 75 og PGA 'klar' eller minimal fikk stoppet behandlingen i opptil 36 uker og ble overvåket for tap av sykdomskontroll (f.eks. forverring av PGA med minst 2 i score). Pasientene ble deretter re-behandlet med adalimumab 0,8 mg/kg annenhver uke i 16 tilleggsuker, og responsraten observert under re-behandling var tilsvarende funn fra tidligere dobbeltblindet periode: PASI 75 respons på 78,9 % (15 av 19 personer) og PGA 'klar' eller minimal på 52,6 % (10 av 19 personer).

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

Hidrosadenitt

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

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

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

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

Klinisk respons

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

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

Tabell 15 Resultater av effekt etter 12 uker, HS Studier I og II

	HS Studie I		HS Studie II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg Ukentlig	Placebo	Adalimumab 40 mg Ukentlig
Hidrosadenitt Klinisk respons (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)*	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ^{***}

	HS Studie I		HS Studie II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg Ukentlig	Placebo	Adalimumab 40 mg Ukentlig
≥ 30 % Reduksjon i hudsmarter ^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ^{***}

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

^a Blant alle randomiserte pasienter.

^b Blant pasienter med HS-relaterte hudsmarter vurdert til ≥ 3 , basert på «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 adalimumab-gruppen, forverrelse av abscesser (henholdsvis 23,0 % *versus* 11,4 %) og rennende fistler (henholdsvis 30,0 % *versus* 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 medisinbehandling målt ved bruk av «Treatment Satisfaction Questionnaire – medication» (TSQM; studiene HS-I og HS-II) og fysisk helse målt ved bruk av den fysiske komponenten av SF-36 (studie HS-I).

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

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

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

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

^b Pasienter som oppfylte protokollspesifiserte kriterier for tap av respons eller ingen forbedring ble pålagt å avbryte studiene og ble regnet som ikke-respondere.

Blant pasienter med minst en delvis respons ved uke 12 og som fikk adalimumab ukentlig var HiSCR-raten 68,3 % ved uke 48 og 65,1 % ved uke 96. Mer langvarig behandling med adalimumab 40 mg ukentlig i 96 uker avdekket ingen nye sikkerhetsfunn.

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

Crohns sykdom

Sikkerheten og effekten av adalimumab ble vurdert hos over 1500 pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom (Crohn's Disease Activity Index (CDAI) ≥ 220 and ≤ 450) i randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier. Samtidige stabile doser med aminosalisylater,

kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler var tillatt og 80 % av pasientene fortsatte å ta minst ett av disse legemidlene.

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

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

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

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

	CD-studie I: Infliksimab naïve 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 resmisjonsnivåer ble observert ved uke 8 for induksjonsregimene med 160/80 mg og 80/40 mg, og bivirkninger ble hyppigere observert i gruppen med 160/80 mg.

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

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

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

	Placebo	40 mg Adalimumab annen hver uke	40 mg Adalimumab hver uke
Uke 26	N = 170	N = 172	N = 157
Klinisk remisjon	17 %	40 %*	47 %*
Klinisk respons (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pasienter i steroidfri remisjon 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.

Pediatrik Crohns sykdom

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

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

Ved uke 4 ble pasientene randomisert til vedlikeholdsbehandling 1:1 basert på deres kroppsvekt til enten lav dose eller standard dose som vist i tabell 19.

Tabell 19 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

Resultater på effekt

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 20. Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler er presentert i tabell 21.

Tabell 20 Pediatrisk CD studie PCDAI klinisk remisjon og respons

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

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

Tabell 21 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-verdi ¹
Seponering av kortikosteroider	N = 33	N = 38	
Uke 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Uke 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Seponering av immunmodulerende midler²	N = 60	N = 57	
Uke 52	30,0 %	29,8 %	0,983
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 «open-label» langtids forlengelsesstudie. Etter 5 år med adalimumab-behandling var 74,0 % (37/50) av de 50 gjenværende pasientene i studien fortsatt i klinisk remisjon og 92,0 % (46/50) av pasientene fortsatte å ha klinisk respons per PCDAI.

Ulcerøs kolitt

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

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

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

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

Resultater for studiepopulasjonen fra UC-II er vist i tabell 22.

Tabell 22 Respons, remisjon og tilheling av slimhinner i studie UC-II (prosent av pasientene)

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

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

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

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

Livskvalitet

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

Uveitt

I to randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier (UV I og II) ble sikkerhet og effekt av adalimumab vurdert hos voksne pasienter med ikke-infeksiøs 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 obligatorisk 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 korioretinal og/eller inflammatoriske retinal vaskulære lesjoner, gradering av celler i fremre kammer ('anterior chamber', AC), grad av uklarheter i glasslegemet ('vitreous haze', VH) og beste korrigerede synsskarphet ('best corrected visual acuity', BCVA).

Klinisk respons

Resultatene fra begge studiene viste statistisk signifikant reduksjon i risiko for behandlingssvikt hos pasienter behandlet med adalimumab *versus* pasienter som fikk placebo (se tabell 23). Begge studiene viste en tidlig og vedvarende effekt av adalimumab på andelen av pasienter som opplevde behandlingssvikt *versus* pasienter på placebo (se figur 1).

Tabell 23 Tid til behandlingssvikt i studiene UV I og UV II

Analyse	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

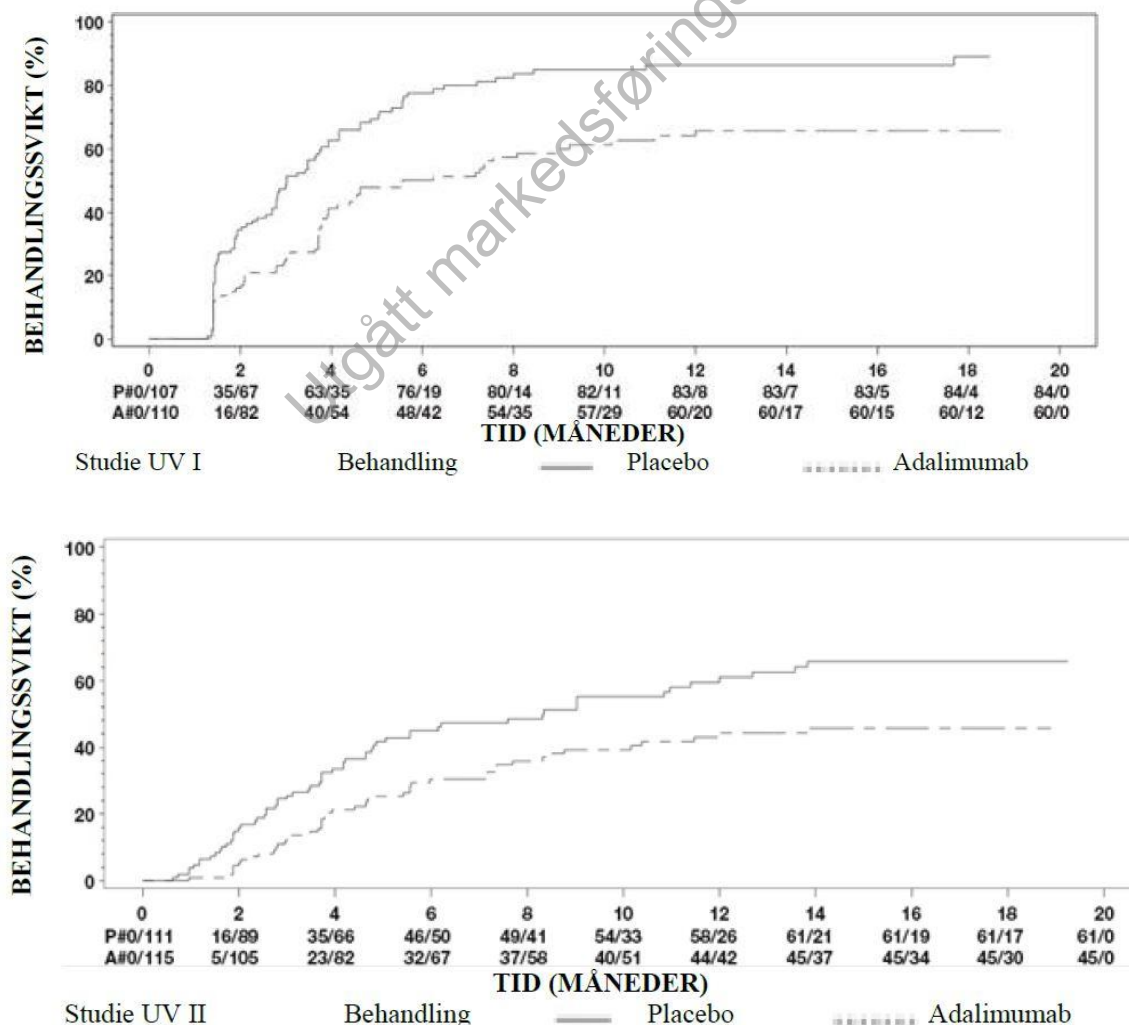
Merk: Behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (studie UV I), eller ved eller etter uke 2 (studie UV II), ble regnet som en hendelse. Frøfall som skyldtes andre grunner enn behandlingssvikt ble sensurert på tidspunktet for frøfall.

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

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

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

Figur 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 faresonen); A# = Adalimumab (antall hendelser/antall i faresonen).

I studie UV I ble statistisk signifikante forskjeller i favør av adalimumab *versus* placebo observert for hver komponent som sammen definerer behandlingssvikt. I studie UV II ble statistisk signifikante forskjeller observert kun for synsskarphet, men de andre komponentene viste numerisk forskjell i favør av adalimumab.

Av de 417 pasientene som ble inkludert i den ukontrollerte langtidsforlengelsesstudien av UV I og UV II, ble 46 pasienter vurdert som ikke-kvalifiserte (f.eks. utviklet komplikasjoner sekundært til diabetisk retinopati, på grunn av kataraktoperasjon eller vitrektomi) og ble ekskludert fra den primære effektanalysen. Av de 371 gjenstående pasientene fullførte 276 pasienter 78 uker med åpen adalimumabbehandling. Basert på observerte data («observed data approach») hadde 222 (80,4 %) inaktiv sykdom (ingen aktive inflammatoriske lesjoner, cellegradering i fremre kammer (AC) $\leq 0,5+$, uklarhet i glasslegemet («vitreous haze», VH) gradering $\leq 0,5+$) med en samtidig steroiddose $\leq 7,5$ mg per dag, og 184 (66,7 %) oppnådde steroidfri inaktiv sykdom. Beste korrigerte synsskarphet (BCVA) ble enten forbedret eller opprettholdt (< 5 bokstavers svekkelse) i 88,4 % av øynene ved uke 78. Av pasientene som avsluttet studien før uke 78, avsluttet 11 % på grunn av bivirkninger og 5 % på grunn av utilstrekkelig respons på adalimumabbehandling.

Livskvalitet

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

Immunogenisitet

Det kan forekomme dannelse av antistoffer mot adalimumab under behandling med adalimumab. Dannelse av anti-adalimumab antistoffer er knyttet til økt clearance og redusert effekt av adalimumab. Det finnes ingen tydelig sammenheng mellom forekomsten av anti-adalimumab antistoffer og forekomsten av bivirkninger.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med adalimumab i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved ulcerøs kolitt og ikke-infeksiøs uveitt (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

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

Etter subkutan administrasjon av 40 mg adalimumab annenhver uke hos voksne pasienter med revmatoid artritt (RA), var gjennomsnittlig «trough» konsentrasjon ved steady-state på henholdsvis omkring 5 mikrog/ml (uten samtidig metotreksat) og 8 til 9 mikrog/ml (med samtidig metotreksat).

«Trough»-nivåene av adalimumab i serum ved steady-state økte omtrent proporsjonalt med dosen etter 20, 40 og 80 mg subkutant administrert annenhver uke og hver uke.

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

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

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

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

Hos pasienter med Crohns sykdom var «trough»-nivået for serumkonsentrasjon av adalimumab i induksjonsperioden ca. 5,5 mikrog/ml med induksjonsdose 80 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 40 mg adalimumab ved uke 2. Med induksjonsdose 160 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 80 mg adalimumab ved uke 2 ble «trough»-nivået for serumkonsentrasjonen av adalimumab ca. 12 mikrog/ml i induksjonsperioden. Gjennomsnittlige «trough»-nivåer ved steady-state på ca. 7 mikrog/ml ble observert hos pasienter med Crohns sykdom som fikk vedlikeholdsdose 40 mg adalimumab annenhver uke.

Hos 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 (±SD) «trough» konsentrasjoner av adalimumab i serum oppnådd ved uke 4 var 15,7 ± 6,6 mikrog/ml for pasienter ≥ 40 kg (160/80 mg) og 10,6 ± 6,1 mikrog/ml for pasienter < 40 kg (80/40 mg).

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

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

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

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 enkelt dosering, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller gentoksisitet.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Iseddik
Sukrose
Polysorbat 80
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevar SOLYMBIC i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Den ferdigfylte sprøyten eller ferdigfylte pennen kan oppbevares ved temperaturer opp til maksimum 25 °C for en periode på opp til 14 dager. Den ferdigfylte sprøyten eller den ferdigfylte pennen må beskyttes mot lys, og kastes hvis den ikke brukes innen 14 dager.

6.5 Emballasje (type og innhold)

SOLYMBIC 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
0,4 ml oppløsning i ferdigfylt sprøyte (type I glass) med en stempelpropp (brombutylgummi) og en nål i rustfritt stål med beskyttelseshette (termoplastisk elastomer). Nålehetten til den ferdigfylte sprøyten er laget av tørr naturgummi (et derivat av lateks) (se pkt. 4.4).

Pakningsstørrelse med én ferdigfylt sprøyte.

SOLYMBIC 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

0,8 ml oppløsning i ferdigfylt sprøyte (type I glass) med en stempelpropp (brombutylgummi) og en nål i rustfritt stål med beskyttelseshette (termoplastisk elastomer). Nåleheten til den ferdigfylte sprøyten er laget av tørr naturgummi (et derivat av lateks) (se pkt. 4.4).

Pakningsstørrelser med én, to, fire eller seks ferdigfylte sprøyter.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

SOLYMBIC 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

0,8 ml oppløsning i ferdigfylt penn til pasientbruk, inneholdende en ferdigfylt sprøyte (type I glass). Pennen er et håndholdt, mekanisk injeksjonsutstyr til engangsbruk. Nåleheten til den ferdigfylte pennen er laget av tørr naturgummi (et derivat av lateks) (se pkt. 4.4).

Pakningsstørrelser med én, to, fire eller seks ferdigfylte penner.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Detaljerte instruksjoner for bruk finnes i pakningsvedlegget.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

SOLYMBIC 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

EU/1/16/1163/001 – 1-pakning

SOLYMBIC 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

EU/1/16/1163/002 – 1-pakning

EU/1/16/1163/003 – 2-pakning

EU/1/16/1163/004 – 4-pakning

EU/1/16/1163/005 – 6-pakning

SOLYMBIC 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

EU/1/16/1163/006 – 1-pakning

EU/1/16/1163/007 – 2-pakning

EU/1/16/1163/008 – 4-pakning

EU/1/16/1163/009 – 6-pakning

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. mars 2017

10. OPPDATERINGSDATO

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

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE 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 AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Amgen Inc
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California
91320
USA

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederland

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire, Co Dublin
Irland

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

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)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lanseringen av Solymbic i hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen bli enig med nasjonal kompetent myndighet om innholdet i og formatet på opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsformer og eventuelle andre sider ved programmet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal i hvert medlemsland hvor Solymbic markedsføres, sørge for at alt helsepersonell som forventes å forskrive Solymbic mottar følgende opplæringspakke:

- Opplæringsmateriale for leger
- Informasjonspakke til pasienten

Opplæringsmaterialet for leger skal inneholde:

- Preparatomtale
- Veiledning for helsepersonell
- Pasientkort

Veiledningen for helsepersonell skal inneholde følgende hovedelementer:

- Relevant informasjon om sikkerhetsbekymringer vedrørende alvorlige infeksjoner, sepsis, tuberkulose og opportunistiske infeksjoner; kongestiv hjertesvikt, demyeliniserende sykdom; maligniteter som må håndteres ved hjelp av andre risikominimeringsaktiviteter (f.eks. alvorlighetsgrad, hyppighet, tid før utbrudd, reversibilitet av bivirkningen).

Pasientkortet skal inneholde følgende hovedbeskjeder:

- En advarsel til helsepersonell som til enhver tid behandler pasienten, inkludert ved akutte behandlinger, om at pasienten bruker Solymbic.
- At behandling med Solymbic kan øke de potensielle risikoene for alvorlige infeksjoner, sepsis, tuberkulose og opportunistiske infeksjoner; kongestiv hjertesvikt; demyeliniserende sykdom; maligniteter.
- Tegn eller symptomer på sikkerhetsbekymringen og når pasienten må ta kontakt med helsepersonell
- Kontaktopplysningene til forskrivende lege

Informasjonspakken til pasienten skal inneholde:

- Pakningsvedlegg

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE FERDIGFYLT SPRØYTE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

SOLYMBIC 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
adalimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 20 mg adalimumab i 0,4 ml oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Iseddik, sukrose, polysorbat 80, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning.
1 ferdigfylt sprøyte.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til 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

Inneholder lateks, les pakningsvedlegget før bruk.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Skal ikke ristes.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1163/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

SOLYMBIC 20 mg sprøyte

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

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

ETIKETT FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

SOLYMBIC 20 mg injeksjonsvæske
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,4 ml

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE FERDIGFYLT SPRØYTE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

SOLYMBIC 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
adalimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 40 mg adalimumab i 0,8 ml oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Iseddik, sukrose, polysorbat 80, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning.

1 ferdigfylt sprøyte.

2 ferdigfylte sprøyter.

4 ferdigfylte sprøyter.

6 ferdigfylte sprøyter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til 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

Inneholder lateks, les pakningsvedlegget før bruk.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Skal ikke ristes.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1163/002 1-pakning
EU/1/16/1163/003 2-pakning
EU/1/16/1163/004 4-pakning
EU/1/16/1163/005 6-pakning

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

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

SOLYMBIC 40 mg sprøyte

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

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

ETIKETT FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

SOLYMBIC 40 mg injeksjonsvæske
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,8 ml

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE FERDIGFYLT PENN****1. LEGEMIDLETS NAVN**

SOLYMBIC 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
adalimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn inneholder 40 mg adalimumab i 0,8 ml oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Iseddik, sukrose, polysorbat 80, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning.
1 SureClick ferdigfylt penn.
2 SureClick ferdigfylte penner.
4 SureClick ferdigfylte penner.
6 SureClick ferdigfylte penner.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til 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

Inneholder lateks, les pakningsvedlegget før bruk.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Skal ikke ristes.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1163/006 1-pakning
EU/1/16/1163/007 2-pakning
EU/1/16/1163/008 4-pakning
EU/1/16/1163/009 6-pakning

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

SOLYMBIC 40 mg penn

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

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

ETIKETT FERDIGFYLT PENN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

SOLYMBIC 40 mg injeksjonsvæske
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,8 ml

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstilretteelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

SOLYMBIC 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte SOLYMBIC 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte adalimumab

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

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

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen vil også gi deg et pasientkort som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før du får SOLYMBIC og under behandling med SOLYMBIC. Ha dette pasientkortet på deg.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva SOLYMBIC er og hva det brukes mot

SOLYMBIC inneholder virkestoffet adalimumab, som er et selektivt immunsuppressivt middel.

SOLYMBIC brukes til behandling av revmatoid artritt, entesittrelatert artritt hos barn mellom 6 og 17 år, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, psoriasisartritt, psoriasis, hidrosadenitt, pediatrik psoriasis (pasienter som veier enten 23 til 28 kg eller 47 kg eller mer), Crohns sykdom hos voksne og barn, ulcerøs kolitt og ikke-infeksiøs uveitt som påvirker bakre del av øyet. Det er et legemiddel som hemmer betennelsesprosessen av disse sykdommene. Virkestoffet, adalimumab, er et humant monoklonalt antistoff produsert av dyrkede celler. Monoklonale antistoffer er proteiner som gjenkjenner og binder seg til andre unike proteiner.

Adalimumab binder seg til et spesifikt protein (tumornekrosefaktor eller TNF-alfa), som finnes i økte mengder ved betennelsestilstander slik som revmatoid artritt, entesittrelatert artritt, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, psoriasisartritt, psoriasis, hidrosadenitt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt og ikke-infeksiøs uveitt som påvirker bakre del av øyet.

Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

SOLYMBIC brukes for å behandle revmatoid artritt hos voksne. Hvis du har moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt, kan det hende du først får andre sykdomsmodifiserende medisiner, som metotreksat.

Dersom du ikke reagerer godt nok på disse medisinene, vil du få SOLYMBIC for å behandle din revmatoid artritt.

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

SOLYMBIC bremser skadevirkninger av sykdommen på bindevev og ben i leddene og hjelper til å forbedre din fysiske funksjon.

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

Entesittrelatert artritt

Entesittrelatert artritt er en betennelsessykdom som angriper leddene.

SOLYMBIC brukes for å behandle entesittrelatert artritt hos barn og ungdom i alderen 6 til 17 år. Det kan hende du først får andre sykdomsmodifiserende medisiner, som metotreksat. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse medisinene, vil du få SOLYMBIC for å behandle entesittrelatert artritt.

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

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

SOLYMBIC brukes for å behandle Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt hos voksne. Hvis du har Bekhterevs sykdom eller aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få SOLYMBIC for å redusere sykdomstegn og symptomer på sykdommen din.

Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene assosiert med psoriasis.

SOLYMBIC brukes for å behandle psoriasisartritt hos voksne. SOLYMBIC minsker skade på brusk og ben i leddene som er forårsaket av sykdommen og forbedrer fysisk funksjon.

Plakkpsoriasis hos voksne og barn

Plakkpsoriasis er en hudsykdom som forårsaker røde, flassende, tørre flekker på huden dekket med sølvfarget, skjellaktig hud. Plakkpsoriasis kan også påvirke neglene slik at de smuldrer opp, blir fortykket og løsner fra neglesengen, noe som kan være smertefullt. Psoriasis antas å være forårsaket av problemer med kroppens immunsystem, som fører til økt produksjon av hudceller.

SOLYMBIC brukes til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne. SOLYMBIC brukes også til behandling av alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom som veier enten 23 til 28 kg eller 47 kg eller mer, hvor topikal behandling og lysbehandling ikke har virket godt nok eller ikke er egnet.

Hidrosadenitt

Hidrosadenitt (også kalt svettekjertelbetennelse) er en kronisk og ofte smertefull betennelsessykdom i huden. Symptomer kan være ømme knuter (klumper) og byller (abcesser) som kan lekke puss. Det påvirker spesifikke områder av huden, som f.eks. under brystene, i armhulene, innsiden av lårene, lysken og rumpe. Arrdannelse kan også forekomme i berørte områder.

SOLYMBIC brukes for å behandle hidrosadenitt hos voksne. SOLYMBIC kan redusere antall knuter og byller, og smerten som ofte er forbundet med sykdommen.

Crohns sykdom hos voksne og barn

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i fordøyelseskanalen.

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

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tarmen.

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

Ikke-infeksiøs uveitt som påvirker bakre del av øyet

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet. SOLYMBIC brukes for å behandle voksne med ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker bakre del av øyet. Denne betennelsen fører til nedsatt syn og/eller tilstedeværelse av 'flytere' i øyet (svarte prikker eller ujevne linjer som beveger seg på tvers av synsfeltet). SOLYMBIC virker ved å redusere denne betennelsen.

2. Hva du må vite før du bruker SOLYMBIC

Bruk ikke SOLYMBIC:

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen din eller apotek før SOLYMBIC brukes.

- Dersom du får allergiske reaksjoner med symptomer som tetthet eller piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å bruke SOLYMBIC, men kontakte legen umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.
- Dersom du har en infeksjon, deriblant langtids- eller lokalisert infeksjon (for eksempel leggsår) må du snakke med legen før du begynner å bruke SOLYMBIC. Ta kontakt med legen, hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med SOLYMBIC. Denne risikoen kan være større hvis din lungefunksjon er nedsatt. Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterie, eller andre opportunistiske infeksjoner og blodforgiftning som i sjeldne tilfeller kan være livstruende. Det er

viktig å fortelle legen om eventuelle symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen med SOLYMBIC midlertidig.

- Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med adalimumab, kommer legen til å undersøke om du har tegn eller symptomer på tuberkulose før SOLYMBIC-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk evaluering som vil inkludere din sykdomshistorie og passende screeningtester (f.eks. røntgenbilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene bør registreres i pasientkortet ditt. Det er svært viktig at du forteller legen om du noensinne har hatt tuberkulose, eller om du har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om du har mottatt forebyggende behandling mot tuberkulose. Dersom symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, sløvhet, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen må du fortelle legen om det straks.
- Gi beskjed til legen om du bosetter deg eller reiser i områder hvor soppinfeksjoner som histoplasmoser, koksidiodomykose eller blastomykose er endemiske.
- Gi beskjed til legen om du tidligere har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.
- Gi beskjed til legen din dersom du er bærer av hepatitt B-virus (HBV), dersom du har aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror du kan være utsatt for å få HBV. Legen din burde teste deg for HBV. SOLYMBIC kan reaktivere HBV hos personer som er bærere av dette viruset. I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis du tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV være livstruende.
- Hvis du er over 65 år kan du være mer mottagelig for infeksjoner mens du blir behandlet med SOLYMBIC. Du og legen din bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens du blir behandlet med SOLYMBIC. Det er viktig at du forteller legen din dersom du får symptomer på infeksjoner, for eksempel feber, sår, tretthet eller tannproblemer.
- Hvis du skal opereres eller ha inngrep i tennene skal du si fra til legen din at du bruker SOLYMBIC. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen midlertidig.
- Dersom du har eller utvikler en demyeliniserende sykdom som multipel sklerose, vil legen avgjøre om du kan bruke SOLYMBIC. Gi beskjed til legen umiddelbart dersom du opplever symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller ben eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.
- Enkelte vaksiner kan forårsake infeksjoner og bør ikke tas under behandling med SOLYMBIC. Spør legen din før du tar vaksiner. Det anbefales at barn, hvis mulig, vaksineres fullstendig i tråd med gjeldende vaksinasjonsveiledninger før behandling med SOLYMBIC startes. Hvis du ble behandlet med SOLYMBIC under graviditet, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en slik infeksjon inntil omtrent fem måneder etter siste dose som du mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller ditt spedbarns leger og annet helsepersonell at du brukte SOLYMBIC under graviditeten, slik at de kan vurdere når barnet ditt burde vaksineres.
- Dersom du har lett hjertesvikt og du behandles med SOLYMBIC skal din hjertestatus overvåkes nøye av legen. Det er viktig at du orienterer legen om du har eller har hatt alvorlige hjertelidelser. Hvis du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (for eksempel tungpustethet, hovne føtter) skal du kontakte legen umiddelbart.
- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok av de blodlegemene som hjelper kroppen til å forhindre infeksjoner eller stoppe blødninger. Kontakt lege snarest hvis du får feber som ikke forsvinner, får blåmerker eller blør svært lett eller ser svært blek ut. Legen din kan bestemme at behandlingen må avbrytes.

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og ungdom som får 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 (en type kreft som angriper lymfesystemet) og leukemi (en type kreft som angriper blod og benmarg). Hvis du tar SOLYMBIC, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man observert en spesiell og alvorlig type lymfom hos noen 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 SOLYMBIC. I tillegg er tilfeller av ikke-melanom hudkreft sett hos pasienter som får adalimumab. Fortell legen din hvis nye hudlesjoner 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.

Nålehetten til den ferdigfylte sprøyten er laget av tørr naturgummi (et derivat av lateks), som kan fremkalle allergiske reaksjoner.

For å kunne forbedre sporbarheten til dette legemidlet, skal legen eller apoteket notere varenavnet og produksjonsnummeret til produktet du har fått, i pasientjournalen. Det kan også være nyttig for deg å skrive ned disse opplysningene i tilfelle du blir bedt om dem i fremtiden.

Barn og ungdom

- Vaksinasjoner: hvis mulig, burde ditt barn være oppdatert i henhold til alle vaksinasjoner før SOLYMBIC brukes.
- Ikke bruk 20 mg eller 40 mg ferdigfylt sprøyte hvis det anbefales andre doser enn 20 mg eller 40 mg.

Andre legemidler og SOLYMBIC

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

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

Du må ikke ta SOLYMBIC sammen med legemidler som inneholder virkestoffet anakinra eller abatacept. Hvis du har spørsmål, kontakt legen din.

Graviditet og amming

Virkningene av SOLYMBIC hos gravide kvinner er ukjente. Derfor tilrådes det ikke at SOLYMBIC brukes under graviditet. Du rådes til å unngå å bli gravid og bruke passende prevensjonsmidler mens du bruker SOLYMBIC og i minst 5 måneder etter siste behandling med SOLYMBIC. Rådfør deg med legen din dersom du blir gravid.

Det er ikke kjent om SOLYMBIC skilles ut i morsmelk.

Dersom du er mor til et diende barn, bør du slutte å amme under behandlingstiden med SOLYMBIC og i minst 5 måneder etter siste behandling med SOLYMBIC. Hvis du brukte SOLYMBIC under graviditet, kan spedbarnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon. Det er viktig at du forteller ditt spedbarns leger og annet helsepersonell at du brukte SOLYMBIC under graviditeten, før barnet vaksineres (for mer informasjon se eget avsnitt om vaksinerings).

Dersom du tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, rådfør deg med legen din før behandling med denne medisinen.

Kjøring og bruk av maskiner

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

SOLYMBIC inneholder natrium

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

3. Hvordan du bruker SOLYMBIC

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

Voksne med revmatoid artritt, psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom eller aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

SOLYMBIC injiseres under huden (subkutan bruk). Den vanlige dosen for voksne med revmatoid artritt, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt og psoriasisartritt er 40 mg annenhver uke som en enkeltdose.

Ved revmatoid artritt fortsetter behandlingen med metotreksat mens du bruker SOLYMBIC. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet, kan SOLYMBIC gis alene.

Hvis du har revmatoid artritt og ikke får behandling med metotreksat mens du behandles med SOLYMBIC, kan legen din bestemme å gi deg 40 mg hver uke.

Barn med entesittrelatert artritt

Anbefalt dose med SOLYMBIC til pasienter med entesittrelatert artritt, i alderen 6 til 17 år, er avhengig av høyden og vekten til barnet. Legen til barnet ditt vil fortelle deg den riktige dosen som skal brukes.

Voksne med psoriasis

Den vanlige dosen for voksne pasienter med psoriasis er en startdose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av SOLYMBIC så lenge som legen har gitt beskjed om. Legen din kan øke doseringsfrekvensen til 40 mg hver uke avhengig av din respons.

Barn eller ungdom med plakkpsoriasis

Den anbefalte dosen av SOLYMBIC for pasienter i alderen 4-17 år med plakkpsoriasis avhenger av vekten til barnet. SOLYMBIC skal bare brukes til pasienter som veier enten mellom 23 og 28 kg eller fra 47 kg og oppover. Legen til barnet ditt vil fortelle deg den riktige dosen som skal brukes.

Voksne med hidrosadenitt

Den vanlige doseringen for hidrosadenitt er en dose på 160 mg ved oppstart (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av en dose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på samme dag) to uker senere. Etter ytterligere to uker, fortsettes det med en dose på 40 mg hver uke. Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.

Voksne med Crohns sykdom

Den vanlige doseringen for Crohns sykdom er 80 mg ved oppstart, etterfulgt av 40 mg annenhver uke to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg to uker senere, og deretter 40 mg annenhver uke. Legen din kan øke doseringsfrekvensen til 40 mg hver uke avhengig av din respons.

Barn eller ungdom med Crohns sykdom

Barn eller ungdom som veier mindre enn 40 kg:

Den vanlige doseringen er 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan ditt barns lege forskrive en oppstartsdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.

Deretter er vanlig dosering 20 mg annenhver uke. Ditt barns lege kan øke doseringsfrekvensen til 20 mg hver uke avhengig av ditt barns respons.

Barn eller ungdom som veier 40 kg eller mer:

Den vanlige doseringen er 80 mg ved oppstart, etterfulgt av 40 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan ditt barns lege forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg to uker senere.

Deretter er vanlig dosering 40 mg annenhver uke. Ditt barns lege kan øke doseringsfrekvensen til 40 mg hver uke avhengig av ditt barns respons.

Voksne med ulcerøs kolitt

Den vanlige SOLYMBIC-dosen for voksne pasienter med ulcerøs kolitt er 160 mg ved oppstart (dosen kan tas som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller som to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg to uker senere, og deretter 40 mg annenhver uke. Avhengig av din respons kan legen din øke dosen til 40 mg hver uke.

Voksne med ikke-infeksiøs uveitt

Den vanlige dosen for voksne pasienter med ikke-infeksiøs uveitt er en startdose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter én uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av SOLYMBIC så lenge som legen har gitt beskjed om det.

Behandling med kortikosteroider eller andre medisiner som påvirker immunsystemet, kan fortsettes under behandling med SOLYMBIC ved ikke-infeksiøs uveitt. SOLYMBIC kan også gis alene.

Metode og administrasjonsmåte

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

Dersom du tar for mye av SOLYMBIC

Dersom du ved et uhell har tatt SOLYMBIC oftere enn legen har forskrevet, bør du oppsøke legen eller farmasøyt på apotek og fortelle ham/henne at du har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen for dette legemidlet, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta SOLYMBIC

Dersom du har glemt å ta SOLYMBIC, skal du ta det så snart du husker det. Deretter kan du sette neste dose den dagen det opprinnelig var planlagt, som om du ikke hadde glemt en dose.

Dersom du avbryter behandling med SOLYMBIC

Beslutningen om å avbryte behandling med SOLYMBIC bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake etter seponering.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er milde til moderate. Noen kan imidlertid være alvorlige og kreve behandling. Bivirkninger kan oppstå i minst 4 måneder etter siste injeksjon med SOLYMBIC.

Dersom du merker noe av det følgende, skal du umiddelbart gi beskjed til legen:

- Alvorlig utslett, elveblest eller andre tegn på allergisk reaksjon,
- Hovent ansikt, hender, føtter,
- Puste-, svelgebesvær,
- Kortpustethet i forbindelse med anstrengelse eller når man ligger ned, eller hevelse i føttene.

Gi beskjed til legen så raskt som mulig dersom du merker noe av dette:

- Tegn på infeksjoner, som feber, uvelhet, sår, tannproblemer, svie ved vannlating,
- Følelse av svakhet eller tretthet,
- Hoste,
- Prikking,
- Nummenhet,
- Dobbeltsyn,
- Svakhet i armer eller bein,
- En kul eller åpent sår som ikke gror,
- Tegn og symptomer på blodsykdommer som for eksempel vedvarende feber, blåmerker, blødninger, blekhet.

Symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkningene nedenfor, som er sett med adalimumab:

Svært vanlige bivirkninger (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 bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa),
- 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 leggen),
- synsforstyrrelser,
- øyeinfeksjon,
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye,
- svimmelhet,
- følelse av at hjertet slår raskt,
- høyt blodtrykk,
- rødme,
- blodansamling (hematom),
- hoste,
- astma,
- kortpusthet,
- mageblødning,
- dyspepsi (forstyrrelser i øvre mage-tarm-kanal, dårlig fordøyelse, oppblåsthet, halsbrann),
- sure oppstøt,
- Sjøgrens syndrom (inkludert tørre øyne og munn),
- kløe,
- kløende utslett,
- blåmerke,
- hudbetennelse (som eksem),
- brekking av fingernegl og tånegl,
- økt svette,
- hårtap,
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis,
- muskelkramper,
- blod i urin,
- nyreproblemer,
- brystmerter,
- ødem,
- feber,
- reduksjon i blodplater som øker risiko for blødning eller blåmerke,
- svekket heling.

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

- opportunistiske infeksjoner (inkludert tuberkulose og andre infeksjoner som oppstår når motstand mot sykdommer er redusert),
- nevrologiske sykdommer (inkludert hjernehinnebetennelse),
- øyebetennelser,
- bakterieinfeksjoner,
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen),
- kreft,
- kreft som påvirker lymfesystemet,
- melanom,

- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som sarkoidose),
- vaskulitt (betennelse i blodårene),
- skjelving,
- neuropati,
- slag,
- dobbelt syn,
- 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),
- plevravæske (unormal samling av væske i lungesekken),
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg,
- svelgeproblemer,
- opphovnet ansikt,
- betennelse i gallebære, gallestein,
- fettlever,
- nattesvette,
- arrdannelse,
- unormal muskeltap,
- systemisk lupus erythematosus (inkludert betennelser i hud, hjerte, lunge, ledd og andre organer),
- søvnforstyrrelser,
- impotens,
- betennelser.

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

- leukemi (kreft som påvirker blod og benmarg),
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk,
- multippel sklerose,
- nerveforstyrrelser (som betennelse på 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 i tarmen,
- hepatitt,
- reaktivering av hepatitt B,
- autoimmun hepatitt (leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunforsvar)
- betennelse i blodkarene i huden,
- Stevens-Johnson syndrom (tidlige symptomer inkludert diffus følelse av ubehag og tretthet, feber, hodepine og utslett),
- ansiktsødem i forbindelse med allergiske reaksjoner,
- erythema multiforme (hudutslett med inflammasjon),
- lupuslignende syndrom.

Ikke kjent (frekvens kan ikke estimeres ut i fra tilgjengelig data):

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

Noen bivirkninger som er observert med adalimumab har ikke symptomer og kan bare vises gjennom blodprøver. Disse er:

Svært vanlige bivirkninger (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 bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

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

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

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

Ikke kjent (frekvens kan ikke estimeres ut i fra tilgjengelig data):

- leversvikt.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer SOLYMBIC

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

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

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

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av SOLYMBIC

- Virkestoffet er adalimumab. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 20 mg adalimumab i 0,4 ml oppløsning eller 40 mg adalimumab i 0,8 ml oppløsning.
- Hjelpstoffer er iseddik, sukrose, polysorbat 80, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan SOLYMBIC ser ut og innholdet i pakningen

SOLYMBIC er en klar og fargeløs til lys gul oppløsning.

Hver pakke inneholder 1 20 mg ferdigfylt sprøyte til engangsbruk (med gul stempelstav).

Hver pakke inneholder 1, 2, 4, eller 6 40 mg ferdigfylte sprøyter til engangsbruk (med blå stempelstav).

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

Tilvirker

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irland

Tilvirker

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

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

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacéutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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

Utgått markedsføringstillatelse

Instruksjoner for bruk:
 SOLYMBIC ferdigfylt sprøyte til engangsbruk
 Til subkutan bruk

Oversikt over deler

Før bruk	Etter bruk
Stempelstav	Brukt stempelstav
Fingerstøtte	Fingerstøtte
Etikett og utløpsdato	Etikett og utløpsdato
Sprøytesylinder	Brukt sprøytesylinder
Legemiddel	Brukt nål
Nålehetten på	Nålehetten av

Viktig: Nålen er på innsiden

Viktig

Les denne viktige informasjonen før du bruker en SOLYMBIC ferdigfylt sprøyte:

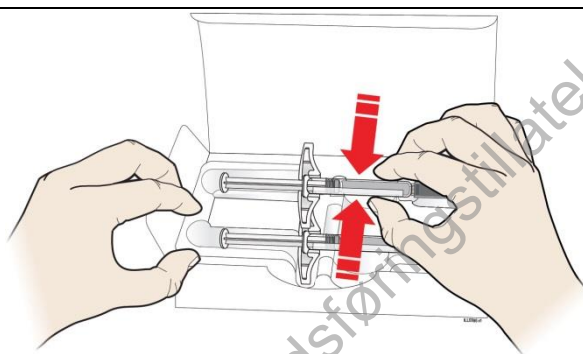
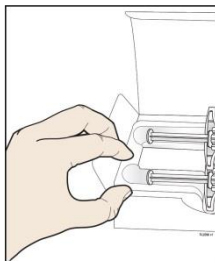
Hvordan bruke SOLYMBIC ferdigfylt sprøyte

- Det er viktig at du ikke prøver å gi injeksjonen med mindre du eller din omsorgslyter har mottatt opplæring.
- **Ikke** bruk en SOLYMBIC ferdigfylt sprøyte hvis du har mistet den på en hard overflate. En del av SOLYMBIC ferdigfylt sprøyte kan være ødelagt selv om du ikke kan se det. Bruk en ny SOLYMBIC ferdigfylt sprøyte.
- Nålehetten til SOLYMBIC ferdigfylt sprøyte er laget av tørr naturgummi, som inneholder lateks. Si ifra til helsepersonell hvis du er allergisk overfor lateks.

Trinn 1: Forberedelser

A. Ta ut det antallet SOLYMBIC ferdigfylte sprøyter du trenger fra pakken.

Ta tak i sprøytesylinderen for å løsne sprøyten fra brettet.



Plasser fingeren eller tommelen din på kanten av brettet for å holde det fast mens du tar ut sprøyten.

Ta tak her

Legg originalpakningen med ubrukte sprøyter tilbake i kjøleskapet.

For din sikkerhet:

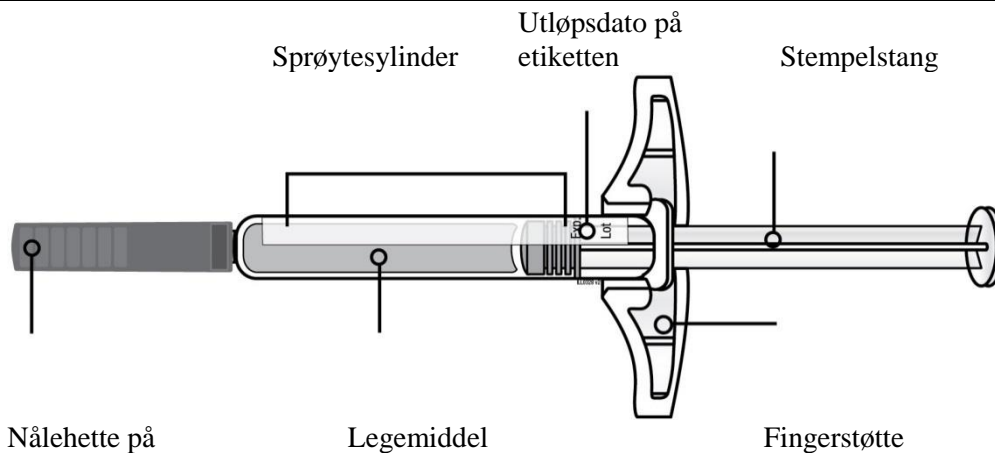
- **Ikke** grip fatt i stempelstangen.
- **Ikke** grip fatt i nålehetten.
- **Ikke** fjern nålehetten før du er klar til å injisere.
- **Ikke** fjern fingerstøtten. Den er en del av sprøyten.

For en mer komfortabel injisering, la sprøyten ligge i romtemperatur i **15 til 30** minutter før du injiserer den.

- **Ikke** legg sprøyten tilbake i kjøleskapet når den har nådd romtemperatur.
- **Ikke** forsøk å varme opp sprøyten ved hjelp av en varmekilde som f.eks. varmt vann eller mikrobølgeovn.
- **Ikke** legg sprøyten i direkte sollys.
- **Ikke** rist sprøyten.

Viktig: Hold alltid den ferdigfylte sprøyten i sprøytesylinderen.

B. Inspiser SOLYMBIC ferdigfylt sprøyte.



Hold alltid sprøyten i sprøytesylindren.

Forsikre deg om at legemidlet i sprøyten er klart og fargeløst til svakt gulfarget.

- **Ikke** bruk sprøyten hvis:
 - Legemidlet er uklart eller misfarget eller inneholder flak eller partikler.
 - En av delene ser ut til å være sprukket eller ødelagt.
 - Nålehetten mangler eller sitter ikke godt på.
 - Utløpsdatoen på etiketten er utgått.

I alle disse tilfellene, bruk en ny sprøyte.

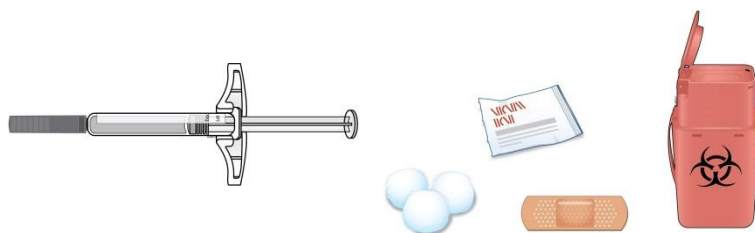
C. Samle sammen alt materiale du trenger til injeksjonen(e).

Vaske hendene dine grundig med såpe og vann.

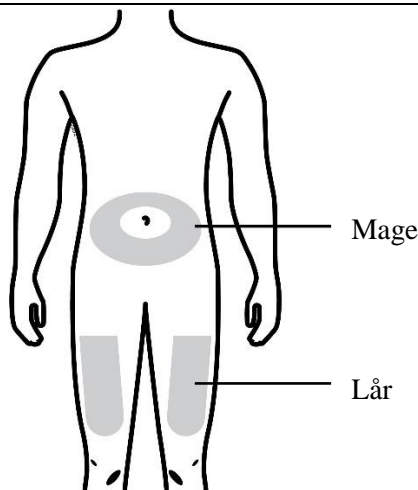
Legg en ny ferdigfylt sprøyte på et rent, godt opplyst bord.

Du vil også behøve følgende materiale. Disse er ikke inkludert i esken:

- Alkoholservietter
- Bomullsdotter eller gasbind
- Plaster
- Sprøytebeholder



D. | Gjør klar og rengjør injeksjonsstedet/-ene.



Du kan bruke:

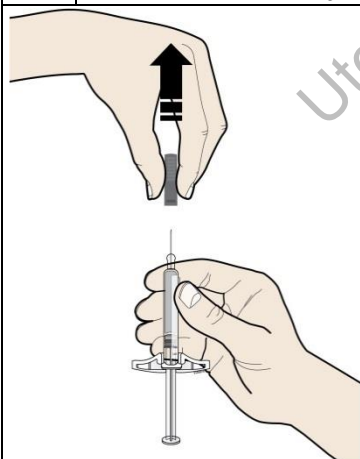
- Låret ditt
- Magen, bortsett fra området 5 cm rundt navlen

Rengjør injeksjonsstedet med en alkoholserviett. La huden tørke.

- **Ikke** ta på dette området igjen før du injiserer.
- Hvis du vil bruke samme injeksjonssted, pass på å ikke bruke samme punkt på injeksjonsstedet som du brukte til en tidligere injeksjon.
 - **Ikke** injiser i områder der huden er øm, har blåmerker, er rød eller hard. Unngå å injisere i områder med arr eller strekkmerker.
- Hvis du har psoriasis, bør du unngå å injisere direkte inn i opphovnede, tykke, røde eller flassende hudområder eller lesjoner.

Trinn 2: Gjør deg klar

E. | Når du er klar til å injisere, dra nålehetten rett av og vekk fra kroppen din.

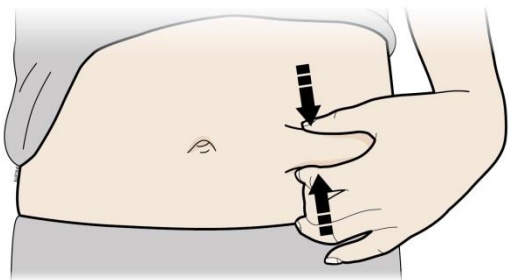


Det er normalt å se en dråpe med væske i enden av nålen.

- **Ikke** vri eller bøy nålehetten.
- **Ikke** sett nålehetten tilbake på sprøyten.
- **Ikke** fjern nålehetten fra sprøyten før du er klar til å injisere.

Viktig: Kast nålehetten i sprøytebeholderen.

F. Klyp tak rundt injeksjonsområdet for å få en fast overflate.

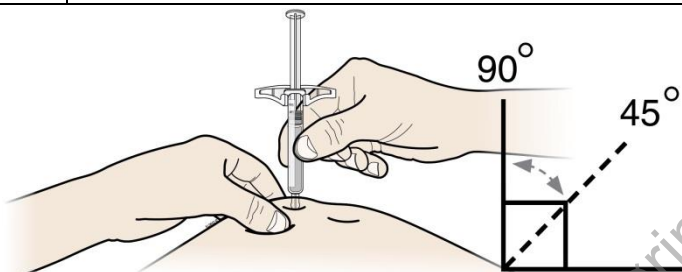


Hold huden godt fast mellom tommelen og fingrene, slik at du får et område som er ca. 5 centimeter bredt.

Viktig: Hold huden fast mens du injiserer.

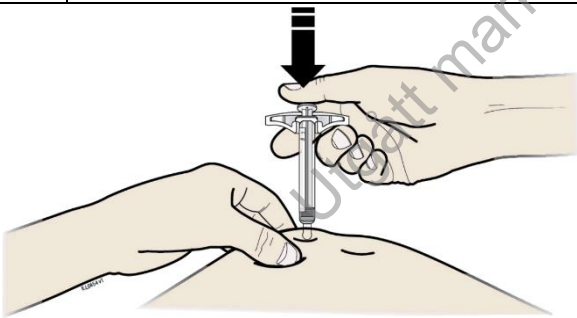
Trinn 3: Injiser

G. Fortsett å holde fast huden. Med nålehetten av, trykk sprøyten inn i huden din i en 45 til 90 graders vinkel.

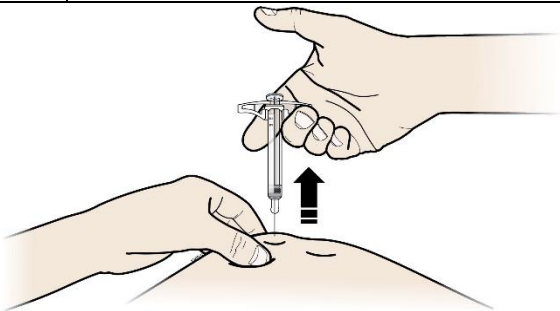


Ikke plasser fingeren din på stempelstangen mens du trykker inn nålen.

H. Trykk stempelstangen helt ned med et sakte og konstant press inntil den ikke beveger seg mer.



I. Når du er ferdig, løft tommelen og fjern sprøyten varsomt fra huden.



Trinn 4: Avslutt

J. Kast den brukte sprøyten og nålehetten.



- **Ikke** bruk sprøyten om igjen.
- **Ikke** bruk legemiddel som er igjen i sprøyten.
- Kast SOLYMBIC sprøyte i en sprøytebeholder umiddelbart etter bruk. **Ikke** kast sprøyten sammen med husholdningsavfallet.
- Spør lege eller apotek om hvordan du skal kaste sprøyten. Det kan finnes lokale regler for avhending.
- **Ikke** resirkuler sprøyten eller sprøytebeholderen eller kast dem sammen med husholdningsavfall.

Viktig: Oppbevar alltid sprøytebeholderen utilgjengelig for barn.

K. Sjekk injeksjonsstedet.

Hvis det blør, trykk en bomullsdott eller et gasbind mot injeksjonsstedet. **Ikke** gni injeksjonsstedet. Bruk et plaster hvis det er nødvendig.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

SOLYMBIC 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn adalimumab

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

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

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen vil også gi deg et pasientkort som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før du får SOLYMBIC og under behandling med SOLYMBIC. Ha dette pasientkortet på deg.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva SOLYMBIC er og hva det brukes mot

SOLYMBIC inneholder virkestoffet adalimumab, som er et selektivt immunsuppressivt middel.

SOLYMBIC brukes til behandling av revmatoid artritt, entesittrelatert artritt hos barn mellom 6 og 17 år, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, psoriasisartritt, psoriasis, hidrosadenitt, pediatrik psoriasis (pasienter som veier enten 23 til 28 kg eller 47 kg eller mer), Crohns sykdom hos voksne og barn, ulcerøs kolitt og ikke-infeksiøs uveitt som påvirker bakre del av øyet. Det er et legemiddel som hemmer betennelsesprosessen av disse sykdommene. Virkestoffet, adalimumab, er et humant monoklonalt antistoff produsert av dyrkede celler. Monoklonale antistoffer er proteiner som gjenkjenner og binder seg til andre unike proteiner.

Adalimumab binder seg til et spesifikt protein (tumornekrosefaktor eller TNF-alfa), som finnes i økte mengder ved betennelsestilstander slik som revmatoid artritt, entesittrelatert artritt, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, psoriasisartritt, psoriasis, hidrosadenitt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt og ikke-infeksiøs uveitt som påvirker bakre del av øyet.

Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en betennesssykdom i leddene.

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

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

SOLYMBIC bremser skadevirkninger av sykdommen på bindevev og ben i leddene og hjelper til å forbedre din fysiske funksjon.

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

Entesittrelatert artritt

Entesittrelatert artritt er en betennelsessykdom som angriper leddene.

SOLYMBIC brukes for å behandle entesittrelatert artritt hos barn og ungdom i alderen 6 til 17 år. Det kan hende du først får andre sykdomsmodifiserende medisiner, som metotreksat. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse medisinene, vil du få SOLYMBIC for å behandle entesittrelatert artritt.

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

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

SOLYMBIC brukes for å behandle Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt hos voksne. Hvis du har Bekhterevs sykdom eller aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få SOLYMBIC for å redusere sykdomstegn og symptomer på sykdommen din.

Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene assosiert med psoriasis.

SOLYMBIC brukes for å behandle psoriasisartritt hos voksne. SOLYMBIC minsker skade på brusk og ben i leddene som er forårsaket av sykdommen og forbedrer fysisk funksjon.

Plakkpsoriasis hos voksne og barn

Plakkpsoriasis er en hudsykdom som forårsaker røde, flassende, tørre flekker på huden dekket med sølvfarget, skjellaktig hud. Plakkpsoriasis kan også påvirke neglene slik at de smuldrer opp, blir fortykket og løsner fra neglesengen, noe som kan være smertefullt. Psoriasis antas å være forårsaket av problemer med kroppens immunsystem, som fører til økt produksjon av hudceller.

SOLYMBIC brukes til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne. SOLYMBIC brukes også til behandling av alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom som veier enten 23 til 28 kg eller 47 kg eller mer, hvor topikal behandling og lysbehandling ikke har virket godt nok eller ikke er egnet.

Hidrosadenitt

Hidrosadenitt (også kalt svettekjertelbetennelse) er en kronisk og ofte smertefull betennelsessykdom i huden. Symptomer kan være ømme knuter (klumper) og byller (abcesser) som kan lekke puss. Det påvirker spesifikke områder av huden, som f.eks. under brystene, i armhulene, innsiden av lårene, lysken og rumpe. Arrdannelse kan også forekomme i berørte områder.

SOLYMBIC brukes for å behandle hidrosadenitt hos voksne. SOLYMBIC kan redusere antall knuter og byller, og smerten som ofte er forbundet med sykdommen.

Crohns sykdom hos voksne og barn

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i fordøyelseskanalen.

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

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tarmen.

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

Ikke-infeksiøs uveitt som påvirker bakre del av øyet

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet. SOLYMBIC brukes for å behandle voksne med ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker bakre del av øyet. Denne betennelsen fører til nedsatt syn og/eller tilstedeværelse av 'flytere' i øyet (svarte prikker eller ujevne linjer som beveger seg på tvers av synsfeltet). SOLYMBIC virker ved å redusere denne betennelsen.

2. Hva du må vite før du bruker SOLYMBIC

Bruk ikke SOLYMBIC:

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen din eller apotek før SOLYMBIC brukes.

- Dersom du får allergiske reaksjoner med symptomer som tetthet eller piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å bruke SOLYMBIC, men kontakte legen umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.
- Dersom du har en infeksjon, deriblant langtids- eller lokalisert infeksjon (for eksempel leggsår) må du snakke med legen før du begynner å bruke SOLYMBIC. Ta kontakt med legen, hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med SOLYMBIC. Denne risikoen kan være større hvis din lungefunksjon er nedsatt. Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterie, eller andre opportunistiske infeksjoner og blodforgiftning som i sjeldne tilfeller kan være livstruende. Det er viktig å fortelle legen om eventuelle symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen med SOLYMBIC midlertidig.

- Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med adalimumab, kommer legen til å undersøke om du har tegn eller symptomer på tuberkulose før SOLYMBIC-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk evaluering som vil inkludere din sykdomshistorie og passende screeningtester (f.eks. røntgenbilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene bør registreres i pasientkortet ditt. Det er svært viktig at du forteller legen om du noensinne har hatt tuberkulose, eller om du har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om du har mottatt forebyggende behandling mot tuberkulose. Dersom symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, sløvhet, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen må du fortelle legen om det straks.
- Gi beskjed til legen om du bosetter deg eller reiser i områder hvor soppinfeksjoner som histoplasmose, koksidioidomykose eller blastomykose er endemiske.
- Gi beskjed til legen om du tidligere har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.
- Gi beskjed til legen din dersom du er bærer av hepatitt B-virus (HBV), dersom du har aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror du kan være utsatt for å få HBV. Legen din burde teste deg for HBV. SOLYMBIC kan reaktivere HBV hos personer som er bærere av dette viruset. I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis du tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV være livstruende.
- Hvis du er over 65 år kan du være mer mottagelig for infeksjoner mens du blir behandlet med SOLYMBIC. Du og legen din bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens du blir behandlet med SOLYMBIC. Det er viktig at du forteller legen din dersom du får symptomer på infeksjoner, for eksempel feber, sår, trøtthet eller tannproblemer.
- Hvis du skal opereres eller ha inngrep i tennene skal du si fra til legen din at du bruker SOLYMBIC. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen midlertidig.
- Dersom du har eller utvikler en demyeliniserende sykdom som multipel sklerose, vil legen avgjøre om du kan bruke SOLYMBIC. Gi beskjed til legen umiddelbart dersom du opplever symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller ben eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.
- Enkelte vaksiner kan forårsake infeksjoner og bør ikke tas under behandling med SOLYMBIC. Spør legen din før du tar vaksiner. Det anbefales at barn, hvis mulig, vaksineres fullstendig i tråd med gjeldende vaksinasjonsveiledninger før behandling med SOLYMBIC startes. Hvis du ble behandlet med SOLYMBIC under graviditet, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en slik infeksjon inntil omtrent fem måneder etter siste dose som du mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller ditt spedbarns leger og annet helsepersonell at du brukte SOLYMBIC under graviditeten, slik at de kan vurdere når barnet ditt burde vaksineres.
- Dersom du har lett hjertesvikt og du behandles med SOLYMBIC skal din hjertestatus overvåkes nøye av legen. Det er viktig at du orienterer legen om du har eller har hatt alvorlige hjertelidelser. Hvis du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (for eksempel tungpustethet, hovne føtter) skal du kontakte legen umiddelbart.
- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok av de blodlegemene som hjelper kroppen til å forhindre infeksjoner eller stoppe blødninger. Kontakt lege snarest hvis du får feber som ikke forsvinner, får blåmerker eller blør svært lett eller ser svært blek ut. Legen din kan bestemme at behandlingen må avbrytes.
- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og ungdom som får 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 (en type kreft som angriper lymfesystemet) og leukemi (en type kreft som angriper blod og benmarg). Hvis du tar SOLYMBIC, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man observert en spesiell og alvorlig type lymfom hos noen 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 SOLYMBIC. I tillegg er tilfeller av ikke-melanom hudkreft sett hos pasienter som får adalimumab. Fortell legen din hvis nye hudlesjoner viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende hudlesjoner forandrer seg.

- Andre krefttyper enn lymfomer er sett hos pasienter som hadde en bestemt type lungesykdom kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og som fikk behandling med andre TNF-blokkere. Dersom du har KOLS, eller er storryker, skal du snakke med legen din om behandling med en TNF-blokker passer for deg.

Nålehetten til den ferdigfylte pennen er laget av tørr naturgummi (et derivat av lateks), som kan fremkalle allergiske reaksjoner.

For å kunne forbedre sporbarheten til dette legemidlet, skal legen eller apoteket notere varenavnet og produksjonsnummeret til produktet du har fått, i pasientjournalen. Det kan også være nyttig for deg å skrive ned disse opplysningene i tilfelle du blir bedt om dem i fremtiden.

Barn og ungdom

- Vaksinasjoner: hvis mulig, burde ditt barn være oppdatert i henhold til alle vaksinasjoner før SOLYMBIC brukes.
- Ikke bruk 40 mg ferdigfylt penn hvis det anbefales andre doser enn 40 mg.

Andre legemidler og SOLYMBIC

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

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

Du må ikke ta SOLYMBIC sammen med legemidler som inneholder virkestoffet anakinra eller abatacept. Hvis du har spørsmål, kontakt legen din.

Graviditet og amming

Virkningene av SOLYMBIC hos gravide kvinner er ukjente. Derfor tilrådes det ikke at SOLYMBIC brukes under graviditet. Du rådes til å unngå å bli gravid og bruke passende prevensjonsmidler mens du bruker SOLYMBIC og i minst 5 måneder etter siste behandling med SOLYMBIC. Rådfør deg med legen din dersom du blir gravid.

Det er ikke kjent om SOLYMBIC skilles ut i morsmelk.

Dersom du er mor til et diende barn, bør du slutte å amme under behandlingstiden med SOLYMBIC og i minst 5 måneder etter siste behandling med SOLYMBIC. Hvis du brukte SOLYMBIC under graviditet, kan spedbarnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon. Det er viktig at du forteller ditt spedbarns leger og annet helsepersonell at du brukte SOLYMBIC under graviditeten, før barnet vaksineres (for mer informasjon se eget avsnitt om vaksinerings).

Dersom du tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, rådfør deg med legen din før behandling med denne medisinen.

Kjøring og bruk av maskiner

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

SOLYMBIC inneholder natrium

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

3. Hvordan du bruker SOLYMBIC

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

Voksne med revmatoid artritt, psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom eller aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

SOLYMBIC injiseres under huden (subkutan bruk). Den vanlige dosen for voksne med revmatoid artritt, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt og psoriasisartritt er 40 mg annenhver uke som en enkeltdose.

Ved revmatoid artritt fortsetter behandlingen med metotreksat mens du bruker SOLYMBIC. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet, kan SOLYMBIC gis alene.

Hvis du har revmatoid artritt og ikke får behandling med metotreksat mens du behandles med SOLYMBIC, kan legen din bestemme å gi deg 40 mg hver uke.

Barn med entesittrelatert artritt

Anbefalt dose med SOLYMBIC til pasienter med entesittrelatert artritt, i alderen 6 til 17 år, er avhengig av høyden og vekten til barnet. Legen til barnet ditt vil fortelle deg den riktige dosen som skal brukes.

Voksne med psoriasis

Den vanlige dosen for voksne pasienter med psoriasis er en startdose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av SOLYMBIC så lenge som legen har gitt beskjed om. Legen din kan øke doseringsfrekvensen til 40 mg hver uke avhengig av din respons.

Barn eller ungdom med plakkpsoriasis

Den anbefalte dosen av SOLYMBIC for pasienter i alderen 4-17 år med plakkpsoriasis avhenger av vekten til barnet. SOLYMBIC skal bare brukes til pasienter som enten veier mellom 23 og 28 kg eller fra 47 kg og oppover. Legen til barnet ditt vil fortelle deg den riktige dosen som skal brukes.

Voksne med hidrosadenitt

Den vanlige doseringen for hidrosadenitt er en dose på 160 mg ved oppstart (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av en dose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på samme dag) to uker senere. Etter ytterligere to uker, fortsettes det med en dose på 40 mg hver uke. Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.

Voksne med Crohns sykdom

Den vanlige doseringen for Crohns sykdom er 80 mg ved oppstart, etterfulgt av 40 mg annenhver uke to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg to uker senere, og deretter 40 mg annenhver uke. Legen din kan øke doseringsfrekvensen til 40 mg hver uke avhengig av din respons.

Barn eller ungdom med Crohns sykdom

Barn eller ungdom som veier mindre enn 40 kg:

Den vanlige doseringen er 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan ditt barns lege forskrive en oppstartsdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på en dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.

Deretter er vanlig dosering 20 mg annenhver uke. Ditt barns lege kan øke doseringsfrekvensen til 20 mg hver uke avhengig av ditt barns respons.

Ikke bruk 40 mg ferdigfylt penn for 20 mg dosen til barn eller voksne med Crohns sykdom som veier mindre enn 40 kg. 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt *sprøyte* kan brukes for 20 mg dosen.

Barn eller ungdom som veier 40 kg eller mer:

Den vanlige doseringen er 80 mg ved oppstart, etterfulgt av 40 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan ditt barns lege forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg to uker senere.

Deretter er vanlig dosering 40 mg annenhver uke. Ditt barns lege kan øke doseringsfrekvensen til 40 mg hver uke avhengig av ditt barns respons.

Voksne med ulcerøs kolitt

Den vanlige SOLYMBIC dosen for voksne pasienter med ulcerøs kolitt er 160 mg ved oppstart (dosen kan tas som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller som to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg to uker senere, og deretter 40 mg annenhver uke. Avhengig av din respons kan legen din øke dosen til 40 mg hver uke.

Voksne med ikke-infeksiøs uveitt

Den vanlige dosen for voksne pasienter med ikke-infeksiøs uveitt er en startdose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter én uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av SOLYMBIC så lenge som legen har gitt beskjed om det.

Behandling med kortikosteroider eller andre medisiner som påvirker immunsystemet, kan fortsettes under behandling med SOLYMBIC ved ikke-infeksiøs uveitt. SOLYMBIC kan også gis alene.

Metode og administrasjonsmåte

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

Dersom du tar for mye av SOLYMBIC

Dersom du ved et uhell har tatt SOLYMBIC oftere enn legen har forskrevet, bør du oppsøke legen eller farmasøyt på apotek og fortelle ham/henne at du har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen for dette legemidlet, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta SOLYMBIC

Dersom du har glemt å ta SOLYMBIC, skal du ta det så snart du husker det. Deretter kan du sette neste dose den dagen det opprinnelig var planlagt, som om du ikke hadde glemt en dose.

Dersom du avbryter behandling med SOLYMBIC

Beslutningen om å avbryte behandling med SOLYMBIC bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake etter seponering.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er milde til moderate. Noen kan imidlertid være alvorlige og kreve behandling. Bivirkninger kan oppstå i minst 4 måneder etter siste injeksjon med SOLYMBIC.

Dersom du merker noe av det følgende, skal du umiddelbart gi beskjed til legen:

- Alvorlig utslett, elveblest eller andre tegn på allergisk reaksjon,
- Hovent ansikt, hender, føtter,
- Puste-, svelgebesvær,
- Kortpustethet i forbindelse med anstrengelse eller når man ligger ned, eller hevelse i føttene.

Gi beskjed til legen så raskt som mulig dersom du merker noe av dette:

- Tegn på infeksjoner, som feber, uvelhet, sår, tannproblemer, svie ved vannlating,
- Følelse av svakhet eller tretthet,
- Hoste,
- Prikking,
- Nummenhet,
- Dobbeltsyn,
- Svakhet i armer eller bein,
- En kul eller åpent sår som ikke gror,
- Tegn og symptomer på blodsykdommer som for eksempel vedvarende feber, blåmerker, blødninger, blekhet.

Symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkningene nedenfor, som er sett med adalimumab:

Svært vanlige bivirkninger (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 bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa),
- 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 leggen),
- synsforstyrrelser,
- øyeinfeksjon,
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye,
- svimmelhet,
- følelse av at hjertet slår raskt,
- høyt blodtrykk,
- rødme,
- blodansamling (hematom),
- hoste,
- astma,
- kortpusthet,
- mageblødning,
- dyspepsi (forstyrrelser i øvre mage-tarm-kanal, dårlig fordøyelse, oppblåsthet, halsbrann),
- sure oppstøt,
- Sjøgrens syndrom (inkludert tørre øyne og munn),
- kløe,
- kløende utslett,
- blåmerke,
- hudbetennelse (som eksem),
- brekking av fingernegl og tånegl,
- økt svette,
- hårtap,
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis,
- muskelkramper,
- blod i urin,
- nyreproblemer,
- brystmerter,
- ødem,
- feber,
- reduksjon i blodplater som øker risiko for blødning eller blåmerke,
- svekket heling.

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

- opportunistiske infeksjoner (inkludert tuberkulose og andre infeksjoner som oppstår når motstand mot sykdommer er redusert),
- nevrologiske sykdommer (inkludert hjernehinnebetennelse),
- øyebetennelser,
- bakterieinfeksjoner,
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen),
- kreft,
- kreft som påvirker lymfesystemet,
- melanom,

- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som sarkoidose),
- vaskulitt (betennelse i blodårene),
- skjelving,
- neuropati,
- slag,
- dobbelt syn,
- 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),
- plevravæske (unormal samling av væske i lungesekken),
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg,
- svelgeproblemer,
- opphovnet ansikt,
- betennelse i gallebære, gallestein,
- fettlever,
- nattesvette,
- arrdannelse,
- unormal muskeltap,
- systemisk lupus erythematosus (inkludert betennelser i hud, hjerte, lunge, ledd og andre organer),
- søvnforstyrrelser,
- impotens,
- betennelser.

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

- leukemi (kreft som påvirker blod og benmarg),
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk,
- multipel sklerose,
- nerveforstyrrelser (som betennelse på 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 i tarmen,
- hepatitt,
- reaktivering av hepatitt B,
- autoimmun hepatitt (leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunforsvar)
- betennelse i blodkarene i huden,
- Stevens-Johnson syndrom (tidlige symptomer inkludert diffus følelse av ubehag og tretthet, feber, hodepine og utslett),
- ansiktsødem i forbindelse med allergiske reaksjoner,
- erythema multiforme (hudutslett med inflammasjon),
- lupuslignende syndrom.

Ikke kjent (frekvens kan ikke estimeres ut i fra tilgjengelig data):

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

Noen bivirkninger som er observert med adalimumab har ikke symptomer og kan bare vises gjennom blodprøver. Disse er:

Svært vanlige bivirkninger (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 bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

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

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

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

Ikke kjent (frekvens kan ikke estimeres ut i fra tilgjengelig data):

- leversvikt.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer SOLYMBIC

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

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

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

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av SOLYMBIC

- Virkestoffet er adalimumab. Hver ferdigfylte penn inneholder 40 mg adalimumab i 0,8 ml oppløsning.
- Hjelpstoffer er iseddik, sukrose, polysorbat 80, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan SOLYMBIC ser ut og innholdet i pakningen

SOLYMBIC er en klar og fargeløs til lys gul oppløsning.

Hver pakke inneholder 1, 2, 4, eller 6 SureClick ferdigfylte penner til engangsbruk.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

Tilvirker

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irland

Tilvirker

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

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

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmaceutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

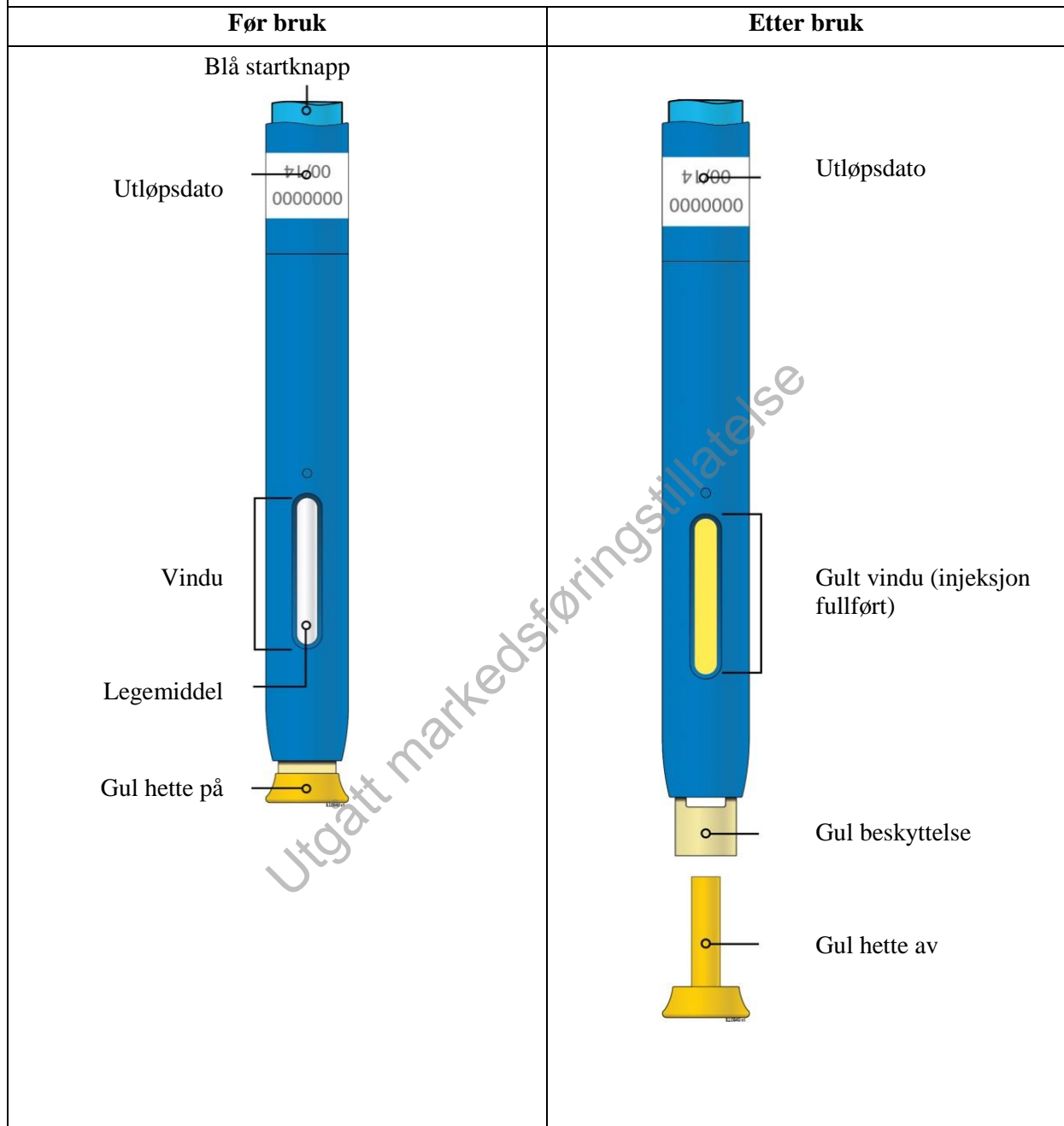
Andre informasjonskilder

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

Utgått markedsføringstillatelse

Instruksjoner for bruk:
SOLYMBIC SureClick ferdigfylt penn til engangsbruk
Til subkutan bruk

Oversikt over deler



Viktig: Nålen er på innsiden

Viktig

Les denne viktige informasjonen før du bruker en SOLYMBIC ferdigfylt penn:

Hvordan bruke SOLYMBIC ferdigfylt penn

- Det er viktig at du ikke prøver å gi injeksjonen med mindre du eller din omsorgslyter har mottatt opplæring.
- **Ikke** bruk en SOLYMBIC ferdigfylt penn hvis du har mistet den på en hard overflate. En del av SOLYMBIC ferdigfylt penn kan være ødelagt selv om du ikke kan se det. Bruk en ny SOLYMBIC ferdigfylt penn.
- Nålehetten til SOLYMBIC ferdigfylt penn er laget av tørr naturgummi, som inneholder lateks. Si ifra til helsepersonell hvis du er allergisk overfor lateks.

Trinn 1: Forberedelser

A. Ta ut én SOLYMBIC ferdigfylt penn fra pakken.

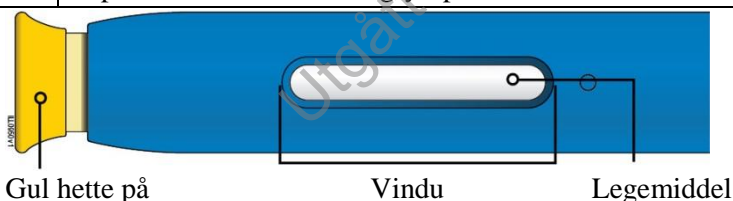
Løft den ferdigfylte pennen forsiktig ut av esken.

Legg originalpakningen med ubrukte ferdigfylte penner tilbake i kjøleskapet.

For en mer komfortabel injisering, la den ferdigfylte pennen ligge i romtemperatur i **15 til 30** minutter før du injiserer den.

- **Ikke** legg den ferdigfylte pennen tilbake i kjøleskapet når den har nådd romtemperatur.
- **Ikke** forsøk å varme opp den ferdigfylte pennen ved hjelp av en varmekilde som f.eks. varmt vann eller mikrobølgeovn.
- **Ikke** rist den ferdigfylte pennen.
- **Ikke** fjern den gule hetten fra den ferdigfylte pennen ennå.

B. Inspiser SOLYMBIC ferdigfylt penn.



Forsikre deg om at legemidlet i vinduet er klart og fargeløst til svakt gulfarget.

- **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen hvis:
 - Legemidlet er uklart eller misfarget eller inneholder flak eller partikler.
 - En av delene ser ut til å være sprukket eller ødelagt.
 - Du har mistet den ferdigfylte pennen på en hard overflate.
 - Den gule hetten mangler eller sitter ikke godt på.
 - Utløpsdatoen på etiketten er utgått.

I alle disse tilfellene, bruk en ny ferdigfylt penn.

C. Samle sammen alt materiale du trenger til injeksjonen.

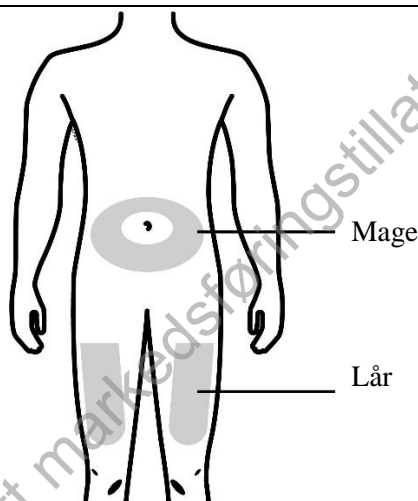
Vaske hendene dine grundig med såpe og vann.
Legg en ny ferdigfylt penn på et rent, godt opplyst bord.

Du vil også behøve følgende materiale. Disse er ikke inkludert i esken:

- Alkoholservietter
- Bomullsdotter eller gasbind
- Plaster
- Sprøytebeholder



D. Gjør klar og rengjør injeksjonsstedet.



Du kan bruke:

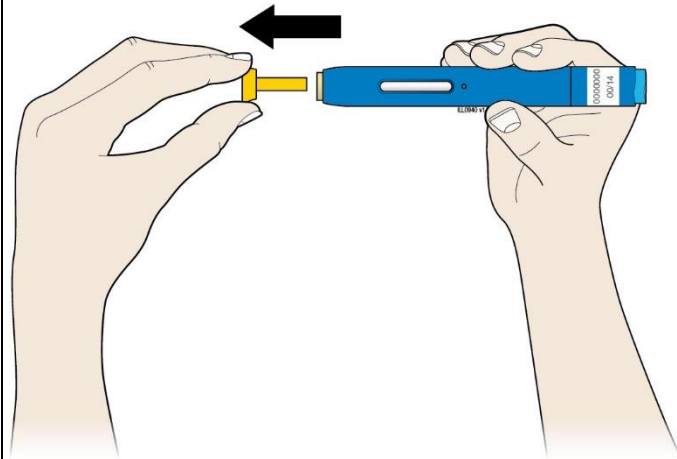
- Låret ditt
- Magen, bortsett fra området 5 cm rundt navlen

Rengjør injeksjonsstedet med en alkoholserviett. La huden tørke.

- **Ikke** ta på dette området igjen før du injiserer.
- Hvis du vil bruke samme injeksjonssted, pass på å ikke bruke samme punkt på injeksjonsstedet som du brukte til en tidligere injeksjon.
 - **Ikke** injiser i områder der huden er øm, har blåmerker, er rød eller hard. Unngå å injisere i områder med arr eller strekkmerker.
- Hvis du har psoriasis, bør du unngå å injisere direkte inn i opphovnede, tykke, røde eller flassende hudområder eller lesjoner.

Trinn 2: Gjør deg klar

E. Når du er klar til å injisere, dra den gule hetten rett av.

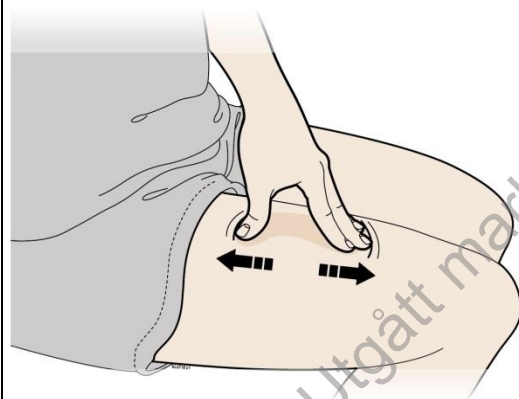


Det er normalt å se en dråpe med væske i enden av nålen eller den gule beskyttelsen.

- **Ikke** vri eller bøye den gule hetten.
- **Ikke** sett den gule hetten tilbake på pennen.
- **Ikke** fjern den gule hetten fra pennen før du er klar til å injisere.

F. Strekk eller klyp tak rundt injeksjonsområdet for å få en fast overflate.

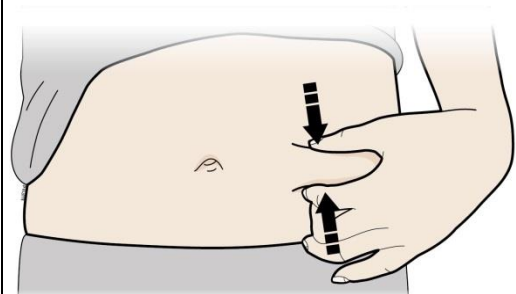
Strekk



Strekk huden godt ved å bevege tommelen og fingrene i motsatt retning, slik at du får et område som er ca. **5** centimeter bredt.

ELLER

Klyp

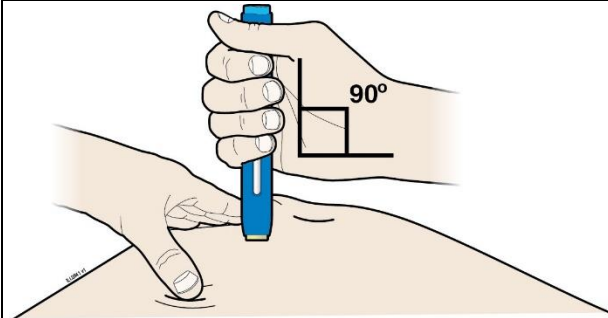


Hold huden godt fast mellom tommelen og fingrene, slik at du får et område som er ca. **5** centimeter bredt.

Viktig: Strekk eller hold huden fast mens du injiserer.

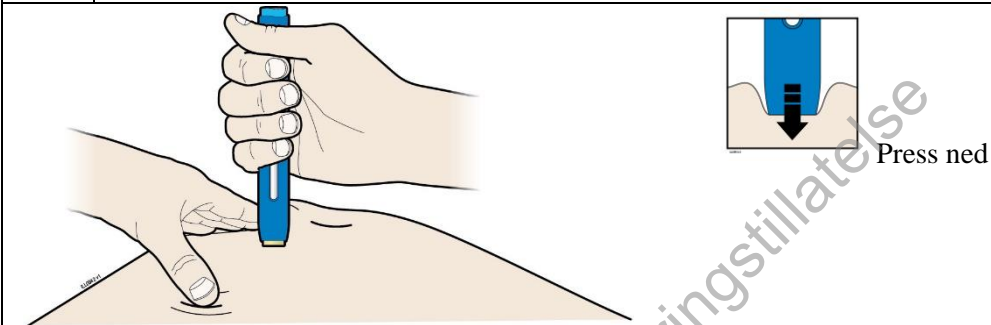
Trinn 3: Injiser

- G.** Fortsett å holde fast eller strekke huden. Med den gule hetten av, **plasser** den ferdigfylte pennen på huden din i 90 graders vinkel.



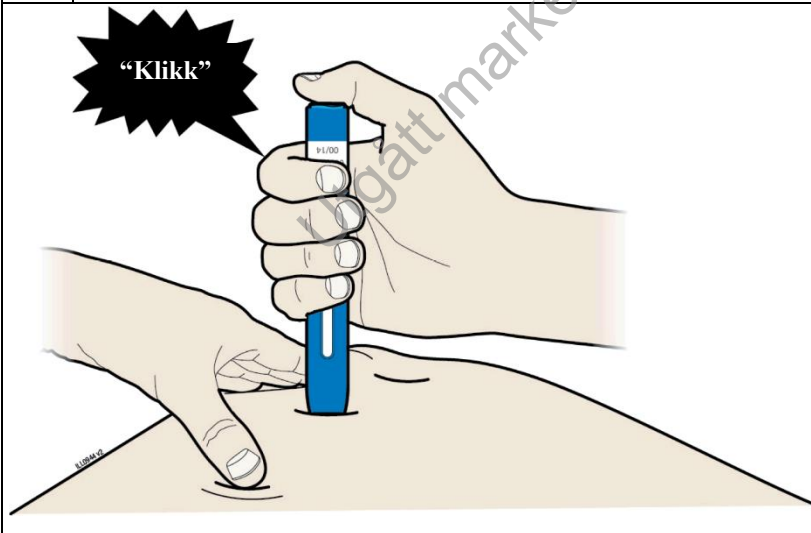
Viktig: Ikke rør den blå startknappen ennå.

- H.** **Trykk** den ferdigfylte pennen bestemt ned mot huden til den ikke kan dyttes lenger ned.

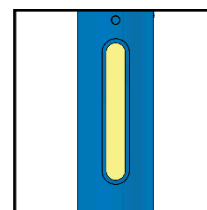
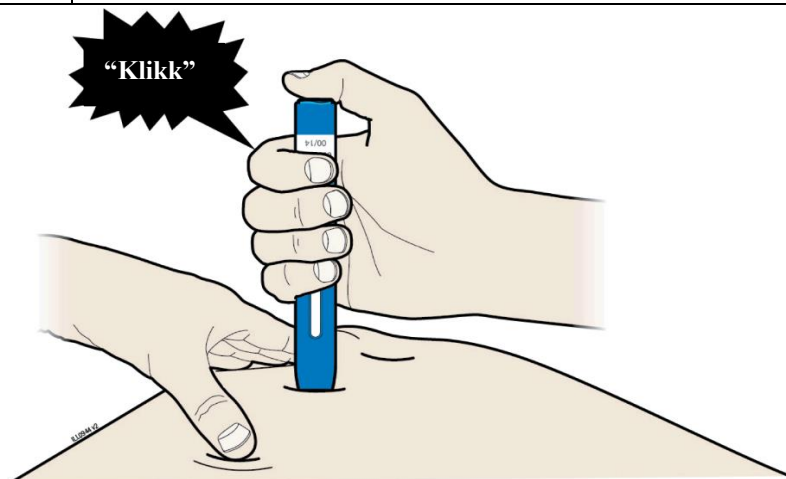


Viktig: Du må trykke helt ned, men ikke rør den blå startknappen før du er klar til å injisere.

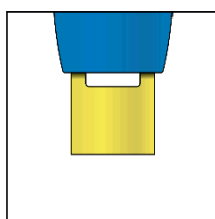
- I.** Når du er klar til å injisere, **trykk** på den blå startknappen.



J. Fortsett å **trykke** ned mot huden. Injeksjonen bør ta ca. 10 sekunder.



Vinduet blir gult når injeksjonen er fullført



Merk: Etter at du har fjernet den ferdigfylte pennen fra huden, vil nålen dekkes til automatisk.

Viktig: Hvis vinduet ikke har blitt gult eller det ser ut som om legemidlet fremdeles injiseres idet du fjerner den ferdigfylte pennen, betyr det at du ikke har fått en hel dose. Kontakt lege øyeblikkelig.

Trinn 4: Avslutt

K. Kast den brukte ferdigfylte pennen og den gule hetten.



- Kast den ferdigfylte pennen i en sprøytebeholder umiddelbart etter bruk. **Ikke** kast den ferdigfylte pennen sammen med husholdningsavfallet.
- Spør lege eller apotek om hvordan du skal kaste sprøyten. Det kan finnes lokale regler for avhending.
- **Ikke bruk** den ferdigfylte pennen om igjen.
- **Ikke** resirkuler den ferdigfylte pennen eller sprøytebeholderen eller kast dem sammen med husholdningsavfall.

Viktig: Oppbevar alltid sprøytebeholderen utilgjengelig for barn.

L.	Sjekk injeksjonsstedet.
Hvis det blør, trykk en bomullsdott eller et gasbind mot injeksjonsstedet. Ikke gni injeksjonsstedet. Bruk et plaster hvis det er nødvendig.	

Utgått markedsføringstillatelse