

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Halimatoz 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Halimatoz 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Halimatoz 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Halimatoz 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje 0,4 ml endos förfylld spruta innehåller 20 mg adalimumab.

Halimatoz 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje 0,8 ml endos förfylld spruta innehåller 40 mg adalimumab.

Halimatoz 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje 0,8 ml endos förfylld injektionspenna innehåller 40 mg adalimumab.

Adalimumab är en rekombinant human monoklonal antikropp producerad i CHO (Chinese Hamster Ovary-celler).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning, (injektion)

Klar till något opalskimrande, färglös till svagt gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

Halimatoz i kombination med metotrexat är indicerat för:

- behandling av måttlig till svår, aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter när andra sjukdomsmodifierande anti-reumatiska läkemedel inklusive metotrexat inte haft tillräcklig effekt.
- behandling av svår, aktiv och progredierande reumatoid artrit hos vuxna som inte tidigare behandlats med metotrexat.

Halimatoz kan ges som monoterapi då metotrexat inte tolereras eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

Adalimumab har visats reducera progressionshastigheten av ledskanan mätt med röntgen, och förbättra den fysiska funktionen, när det används i kombination med metotrexat.

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Halimatoz i kombination med metotrexat är indicerat för behandling av aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, hos patienter från 2 års ålder som har svarat otillräckligt på en eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs). Halimatoz kan ges som monoterapi vid intolerans för metotrexat eller då fortsatt behandling med metotrexat är olämplig (för effekt vid monoterapi, se avsnitt 5.1). Adalimumab har inte studerats hos patienter yngre än 2 år.

Entesitrelaterad artrit

Halimatoz är indicerat för behandling av aktiv entesitrelaterad artrit hos patienter, 6 år och äldre, som inte svarat på eller som inte tolererar konventionell terapi (se avsnitt 5.1).

Axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit (AS)

Halimatoz är indicerat för behandling av svår aktiv ankyloserande spondylit hos vuxna som inte svarat tillfredställande på konventionell behandling.

Axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS

Halimatoz är indicerat för behandling av vuxna med allvarlig axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS men med tydliga tecken på inflammation via förhöjt CRP och/eller MR, som inte har svarat tillräckligt på, eller är intoleranta mot icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel.

Psoriasisartrit

Halimatoz är indicerat för behandling av aktiv och progredierande psoriasisartrit hos vuxna när andra sjukdomsmodifierande anti-reumatiska läkemedel inte haft tillräcklig effekt.

Adalimumab har visat sig reducera progressionshastigheten av perifer ledskada uppmätt med röntgen hos patienter med polyartikulär symmetrisk subtyp av sjukdomen (se avsnitt 5.1) och har även visat förbättring av den fysiska funktionen.

Psoriasis

Halimatoz är indicerat för behandling av måttlig till svår kronisk plackpsoriasis hos vuxna patienter som är aktuella för systemisk behandling.

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

Halimatoz är indicerat för behandling av svår kronisk plackpsoriasis hos barn och ungdomar från 4 års ålder som inte har svarat på eller som är olämpliga för topikal behandling och ljusbehandling.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Halimatoz är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv hidradenitis suppurativa (acne inversa) hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som inte har svarat tillräckligt på konventionell systemisk HS-behandling (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Crohns sjukdom

Halimatoz är indicerat för behandling av måttlig till svår, aktiv Crohns sjukdom hos vuxna patienter som inte svarat trots fullständig och adekvat behandling med kortikosteroider och/eller immunosuppressiv behandling; eller som är intoleranta eller har medicinska kontraindikationer för sådan behandling.

Pediatrika patienter med Crohns sjukdom

Halimatoz är indicerat för behandling av måttlig till svår, aktiv Crohns sjukdom hos pediatrika patienter (från 6 års ålder) som inte har svarat på konventionell terapi inklusive primär nutritionsterapi och en kortikosteroid och/eller en immunomodulerare eller som är intoleranta mot eller har kontraindikationer mot sådan behandling.

Ulcerös kolit

Halimatoz är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv ulcerös kolit hos vuxna patienter som svarat otillfredsställande på konventionell behandling omfattande kortikosteroider och 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA) eller i fall där sådan behandling inte tolereras eller är kontraindicerad.

Uveit

Halimatoz är indicerat för behandling av icke-infektiös intermediär, bakre och panuveit hos vuxna patienter som svarat otillräckligt på kortikosteroider, hos patienter som behöver kortikosteroidsparande behandling eller hos patienter där kortikosteroidbehandling inte är lämpligt.

Pediatrika patienter med uveit

Halimatoz är indicerat för behandling av pediatrik icke-infektiös kronisk främre uveit hos patienter från 2 års ålder som inte har svarat tillräckligt eller som inte tolererar konventionell behandling eller där konventionell behandling inte är lämpligt.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Halimatoz bör initieras och övervakas av specialist med erfarenhet av diagnos och behandling av tillstånd där Halimatoz är indicerat. Oftalmologer rekommenderas att konsultera en lämplig specialist innan behandling med Halimatoz påbörjas (se avsnitt 4.4). Patienter som behandlas med Halimatoz ska ges ett patientkort.

Efter noggrann instruktion i injektionsteknik, kan patienterna själva injicera Halimatoz om deras läkare beslutar att det är lämpligt och om de kan få medicinsk uppföljning vid behov.

Under behandling med Halimatoz bör andra behandlingar som ges samtidigt (t.ex. kortikosteroider och/eller immunomodulerande ämnen) optimeras.

Dosering

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen av Halimatoz för vuxna patienter med reumatoid artrit är 40 mg adalimumab administrerat varannan vecka som en singeldos via subkutan injektion. Behandling med metotrexat ska fortsätta under behandling med Halimatoz.

Behandling med glukokortikoider, salicylsyra, icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel eller analgetika kan fortsätta under behandling med Halimatoz. Angående kombination med andra sjukdomsmodifierande anti-reumatiska läkemedel än metotrexat, se avsnitten 4.4 och 5.1.

Vid monoterapi, kan vissa patienter som får ett minskat svar på Halimatoz 40 mg varannan vecka ha nytta av en ökning av doseringen till 40 mg adalimumab varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Tillgängliga data tyder på att det kliniska svaret vanligtvis uppnås inom 12 veckors behandling. Fortsatt behandling bör övervägas hos en patient som inte svarat inom denna tidsperiod.

Dosavbrott

Det kan finnas ett behov av dosavbrott, till exempel före kirurgi eller om en allvarlig infektion uppstår.

Tillgängliga data tyder på att återinsättande av adalimumab efter behandlingsavbrott i 70 dagar eller längre resulterade i samma omfattning av klinisk respons och liknande säkerhetsprofil som före dosavbrott.

Ankyloserande spondylit, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS och psoriasisartrit

Den rekommenderade dosen av Halimatoz till patienter med ankyloserande spondylit, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS och psoriasisartrit är 40 mg adalimumab administrerat varannan vecka som en singeldos via subkutan injektion.

Tillgängliga data tyder på att det kliniska svaret vanligtvis uppnås inom 12 veckors behandling. Fortsatt behandling bör övervägas hos en patient som inte svarar på behandling inom denna tidsperiod.

Psoriasis

Den rekommenderade dosen av Halimatoz för vuxna patienter är en startdos på 80 mg administrerat subkutant, följt av 40 mg som ges subkutant varannan vecka med början en vecka efter startdosen.

Fortsatt behandling efter 16 veckor ska noggrant övervägas hos en patient som inte svarar inom denna tidsperiod.

Patienter som inte svarar tillräckligt på behandlingen efter 16 veckor med Halimatoz 40 mg varannan vecka kan dra nytta av en ökning av doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. Nyttan och risken med fortsatt behandling med 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka ska noggrant övervägas hos en patient som inte svarar tillräckligt på behandlingen efter en ökning av doseringen (se avsnitt 5.1). Om patienten svarar tillfredställande på behandlingen med 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka kan doseringen därefter minskas till 40 mg varannan vecka.

Hidradenitis suppurativa

Den rekommenderade doseringen av Halimatoz för vuxna patienter med hidradenitis suppurativa (HS) är initialt 160 mg vid dag 1 (dosen kan ges som fyra 40 mg injektioner på en dag eller som två 40 mg injektioner per dag i två dagar i följd), följt av 80 mg två veckor senare på dag 15 (dosen kan ges som två 40 mg injektioner samma dag). Två veckor senare (dag 29) fortsätts behandlingen med 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka (givet som två 40 mg injektioner på en dag). Vid behov kan antibiotika ges fortsatt under behandling med Halimatoz. Det rekommenderas att patienten dagligen använder en topikal antiseptisk lösning på sina HS-lesioner under behandling med Halimatoz.

Fortsatt behandling efter 12 veckor ska noggrant övervägas hos en patient som inte svarat inom denna tidsperiod.

Om behandlingen avbryts kan Halimatoz 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka återinsättas (se avsnitt 5.1).

Nyttan och risken med fortsatt långtidsbehandling bör utvärderas regelbundet (se avsnitt 5.1).

Crohns sjukdom

Den rekommenderade induktionsdosen av Halimatoz för vuxna patienter med måttlig till svår, aktiv Crohns sjukdom är 80 mg vecka 0 följt av 40 mg vecka 2. Om det är nödvändigt med ett snabbare svar på behandlingen kan dosen 160 mg vecka 0 (givet som fyra 40 mg injektioner på en dag eller som två 40 mg injektioner per dag i två dagar i följd) och 80 mg vecka 2 (givet som två 40 mg injektioner på en dag) användas med vetskapen om att risken för biverkningar är högre under induktion.

Efter induktionsbehandling är den rekommenderade dosen 40 mg varannan vecka genom subkutan injektion. Alternativt, om en patient har slutat med Halimatoz och tecken och symtom på sjukdomen återkommer kan Halimatoz återinsättas. Erfarenhet av återinsättande efter mer än 8 veckor sedan den senaste dosen är begränsad.

Vid underhållsbehandling kan dosen för kortikosteroider minskas enligt gällande kliniska behandlingsriktlinjer.

Vissa patienter som upplever att behandlingssvaret minskar av Halimatoz 40 mg varannan vecka kan ha fördel av att doseringen av Halimatoz ökas till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Patienter som inte har svarat på behandlingen vid vecka 4 kan ha fördel av att fortsätta behandling till och med vecka 12. Fortsatt behandling av en patient som ej svarat på behandling under denna tid, bör tas under noggrant övervägande.

Ulcerös kolit

Den rekommenderade induktionsdoseringen av Halimatoz för vuxna patienter med måttlig till svår ulcerös kolit är 160 mg vecka 0 (givet som fyra 40 mg injektioner under en dag eller som två 40 mg injektioner per dag under två på varandra följande dagar) och 80 mg vecka 2 (givet som två 40 mg injektioner på en dag). Efter induktionsbehandling är den rekommenderade dosen 40 mg varannan vecka i form av subkutan injektion.

Vid underhållsbehandling kan dosen för kortikosteroider minskas enligt gällande kliniska behandlingsriktlinjer.

Vissa patienter som upplever att behandlingssvaret minskar med Halimatoz 40 mg varannan vecka kan ha fördel av att doseringen av Halimatoz ökas till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Tillgängliga data tyder på att klinisk respons vanligtvis uppnås inom 2-8 veckors behandlingstid. Fortsatt behandling med Halimatoz rekommenderas inte för patienter som inte svarat inom denna tid.

Uveit

Den rekommenderade dosen av Halimatoz för vuxna patienter med uveit är en startdos på 80 mg, följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen. Det finns begränsad erfarenhet av att påbörja behandling med adalimumab som monoterapi. Behandling med Halimatoz kan initieras i kombination med kortikosteroider och/eller med andra icke-biologiska immunomodulerande medel. Samtidig behandling med kortikosteroider kan minskas i enlighet med klinisk praxis, med början två veckor efter påbörjad behandling med Halimatoz.

Det rekommenderas att utvärdera nyttan och risken med fortsatt långtidsbehandling årligen (se avsnitt 5.1).

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs.

Försämrad njur- och/eller leverfunktion

Adalimumab har inte studerats i dessa patientpopulationer. Ingen dosrekommendation kan göras.

Pediatrisk population

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit från 2 års ålder

Den rekommenderade dosen av Halimatoz för patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit från 2 års ålder baseras på kroppsvikt (tabell 1). Halimatoz administreras varannan vecka via subkutan injektion.

Tabell 1. Dosering av Halimatoz för patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Kroppsvikt	Doseringsregim
10 kg till < 30 kg	20 mg varannan vecka
≥ 30 kg	40 mg varannan vecka

Tillgängliga data tyder på att klinisk respons vanligtvis erhålls inom 12 veckors behandling. Fortsatt behandling ska noga övervägas hos patienter som inte svarar inom detta tidsintervall.

Det finns ingen relevant användning av adalimumab för patienter under 2 års ålder för denna indikation.

Entesitrelaterad artrit

Den rekommenderade dosen av Halimatoz hos patienter med entesitrelaterad artrit från 6 års ålder baseras på kroppsvikt (tabell 2). Halimatoz administreras varannan vecka via subkutan injektion.

Tabell 2. Dosering av Halimatoz för patienter med entesitrelaterad artrit

Kroppsvikt	Doseringsregim
15 kg till < 30 kg	20 mg varannan vecka
≥ 30 kg	40 mg varannan vecka

Adalimumab har inte studerats hos patienter som är yngre än 6 år och har entesitrelaterad artrit.

Pediatriska patienter med plackpsoriasis

Den rekommenderade dosen av Halimatoz för patienter med plackpsoriasis i åldern 4–17 år baseras på kroppsvikt (tabell 3). Halimatoz administreras via subkutan injektion.

Tabell 3. Dosering av Halimatoz för pediatriska patienter med plackpsoriasis

Kroppsvikt	Doseringsregim
15 kg till < 30 kg	Startdos på 20 mg, följt av 20 mg varannan vecka med start en vecka efter startdosen.
≥ 30 kg	Startdos på 40 mg, följt av 40 mg varannan vecka med start en vecka efter startdosen.

Fortsatt behandling efter 16 veckor ska noggrant övervägas hos en patient som inte svarat inom denna tidsperiod.

Om återinsättning av adalimumab är motiverat ska ovanstående dosering och behandlingslängd följas.

Säkerheten för adalimumab hos pediatrika patienter med plackpsoriasis har studerats i ett genomsnitt av 13 månader.

Det finns ingen relevant användning av adalimumab hos barn som är yngre än 4 år för denna indikation.

Ungdomar med hidradenitis suppurativa (från 12 års ålder som väger minst 30 kg)

Det finns inga kliniska studier med adalimumab hos ungdomar med HS. Doseringen av adalimumab hos dessa patienter har bestämts genom farmakokinetisk modellering och simulering (se avsnitt 5.2).

Den rekommenderade doseringen av Halimatoz är 80 mg vid vecka 0 följt av 40 mg varannan vecka med start vecka 1 genom en subkutan injektion.

Hos ungdomar med ett otillräckligt svar på Halimatoz 40 mg varannan vecka kan en ökning av doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka övervägas.

Vid behov kan antibiotika ges fortsatt under behandling med Halimatoz. Det rekommenderas att patienten dagligen använder en topikal antiseptisk lösning på sina HS-lesioner under behandling med Halimatoz.

Fortsatt behandling efter 12 veckor ska noggrant övervägas hos en patient som inte svarat inom denna tidsperiod.

Om behandlingen avbryts kan Halimatoz återinsättas vid behov.

Nytan och risken med fortsatt långtidsbehandling bör utvärderas regelbundet (se data för vuxna i avsnitt 5.1).

Det finns ingen relevant användning av adalimumab hos barn yngre än 12 år för denna indikation.

Pediatrika patienter med Crohns sjukdom

Den rekommenderade dosen av Halimatoz för patienter med Crohns sjukdom i åldern 6–17 år baseras på kroppsvikt (tabell 4). Halimatoz administreras via subkutan injektion.

Tabell 4. Dosering av Halimatoz för pediatrika patienter med Crohns sjukdom

Kroppsvikt	Induktionsdos	Underhållsdos med start vecka 4
< 40 kg	40 mg vecka 0 och 20 mg vecka 2 I de fall som kräver ett snabbare behandlingssvar, kan följande dos användas, med medvetenheten att risken för biverkningar kan vara högre vid användning av den högre induktionsdosen: 80 mg vecka 0 och 40 mg vecka 2	20 mg varannan vecka
≥ 40 kg	80 mg vecka 0 och 40 mg vecka 2 I de fall som kräver ett snabbare behandlingssvar, kan följande dos användas, med medvetenheten att risken för biverkningar kan vara högre vid användning av den högre induktionsdosen: 160 mg vecka 0 och 80 mg vecka 2	40 mg varannan vecka

De patienter som uppvisar ett otillräckligt terapissvar kan ha fördel av att höja doseringen.

- < 40 kg: 20 mg varje vecka
- ≥ 40 kg: 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka

Fortsatt behandling ska nogra övervägas hos patienter som ej svarat efter 12 veckor.

Det finns ingen relevant användning av adalimumab för barn under 6 år för denna indikation.

Pediatrika patienter med uveit

Den rekommenderade dosen av Halimatoz för pediatrika patienter (från 2 års ålder) med uveit baseras på kroppsvikt (tabell 5). Halimatoz administreras via subkutan injektion.

Det saknas erfarenhet av behandling med adalimumab utan samtidig behandling med metotrexat vid pediatrik uveit.

Tabell 5. Dosering av Halimatoz för pediatrika patienter med uveit

Kroppsvikt	Doseringsregim
< 30 kg	20 mg varannan vecka i kombination med metotrexat
≥ 30 kg	40 mg varannan vecka i kombination med metotrexat

När behandling med Halimatoz påbörjas, kan en laddningsdos på 40 mg för patienter < 30 kg eller 80 mg för patienter ≥ 30 kg administreras en vecka före start av underhållsbehandlingen. Inga kliniska data finns tillgängliga för användning av en laddningsdos av adalimumab hos barn < 6 år (se avsnitt 5.2).

Det finns ingen relevant användning av Halimatoz hos barn under 2 år för denna indikation.

Det rekommenderas att nyttan och risken med fortsatt långtidsbehandling utvärderas årligen (se avsnitt 5.1).

Pediatrik ulcerös kolit

Säkerhet och effekt för adalimumab hos barn i åldern 4-17 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Det finns ingen relevant användning av adalimumab för barn yngre än 4 år för denna indikation.

Psoriasisartrit och axial spondylartrit inklusive ankyloserande spondylit

Det finns ingen relevant användning av adalimumab för en pediatrik population för indikationerna ankyloserande spondylit och psoriasisartrit.

Administreringssätt

Halimatoz administreras via subkutan injektion.
Komplett användarinstruktion finns i bipacksedeln.

Adalimumab finns tillgängligt i andra styrkor och utföranden.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiv tuberkulos eller andra allvarliga infektioner såsom sepsis och andra opportunistiska infektioner (se avsnitt 4.4).

Måttlig till svår hjärtsvikt (NYHA klass III/IV) (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Infektioner

Patienter som tar TNF-antagonister är mer mottagliga för allvarliga infektioner. Försämrad lungfunktion kan öka risken för att utveckla infektioner. Patienter måste därför monitoreras noggrant med avseende på infektioner, inklusive tuberkulos, före, under och efter behandling med Halimatoz. Eftersom eliminering av adalimumab kan ta upp till fyra månader, ska monitorering fortsätta under denna period.

Behandling med Halimatoz bör inte påbörjas hos patienter med pågående infektioner, inkluderande kroniska eller lokaliserade infektioner tills infektionerna har behandlats adekvat. Hos patienter som har exponerats för tuberkulos och patienter som har rest i områden med hög risk för tuberkulos och endemiska mykoser såsom histoplasmos, koccidioidomykos, eller blastomykos, ska risk och nytta med behandling med Halimatoz övervägas före behandlingen påbörjas (se *Andra opportunistiska infektioner*).

Patienter som utvecklar en ny infektion under tiden för behandling med Halimatoz ska monitoreras noga och genomgå en fullständig diagnostisk utvärdering. Behandling med Halimatoz ska avbrytas om en patient utvecklar en ny allvarlig infektion eller sepsis och lämplig antimikrobiell eller antimykotisk behandling ska påbörjas, tills infektionerna är under kontroll. Läkare ska vara återhållsamma med behandling med Halimatoz till patienter som tidigare haft återkommande infektioner, eller som har bakomliggande tillstånd som kan göra patienterna mer infektionskänsliga, inklusive samtidig användning av immunosuppressiva läkemedel.

Allvarliga infektioner

Allvarliga infektioner, inklusive sepsis, pga. bakteriell, mykobakteriell, invasiva svamp-, parasit-, virus- eller andra opportunistiska infektioner såsom listerios, legionella och pneumocystis har rapporterats hos patienter som får adalimumab.

Andra allvarliga infektioner som har setts i kliniska prövningar inkluderar pneumoni, pyelonefrit, septisk artrit och septicemi. Sjukhusinläggning eller dödlig utgång associerad med infektioner har rapporterats.

Tuberkulos

Tuberkulos inklusive reaktivering och nyinsjuknande i tuberkulos, har rapporterats hos patienter som tar adalimumab. Rapporterna inkluderade fall av pulmonell och extrapulmonell (dvs. disseminerad) tuberkulos.

Före behandlingsstart med Halimatoz måste alla patienter utvärderas för både aktiv och inaktiv ("latent") tuberkulosinfektion. Denna utvärdering ska inkludera en detaljerad klinisk utvärdering av patienthistorik av tuberkulos eller möjliga tidigare exponering för människor med aktiv tuberkulos och tidigare och/eller pågående immunosuppressiv behandling. Lämpliga screeningtest (dvs. tuberkulintest och lungröntgen) ska utföras på alla patienter (lokala rekommendationer kan förekomma). Det rekommenderas att utförandet och resultatet av dessa tester noteras på patientkortet. Förskrivare påminns om risken för falska negativa tuberkulintestresultat, speciellt hos patienter med allvarlig sjukdom eller som är immunosupprimerade.

Om aktiv tuberkulos är diagnostiserad så får ej behandling med Halimatoz påbörjas (se avsnitt 4.3).

I alla situationer som beskrivs nedan ska risk-nytta-balansen av behandling noggrant övervägas.

Om latent tuberkulos misstänks ska en läkare konsulteras, som har erfarenhet av tuberkulosbehandling.

Om latent tuberkulos upptäcks, ska lämplig behandling med anti-tuberkulosprofylax ges, innan Halimatoz-behandling påbörjas i enlighet med gällande lokala riktlinjer.

Användning av anti-tuberkulosprofylax ska också övervägas före behandlingsstart med Halimatoz hos patienter med många eller signifikanta riskfaktorer för tuberkulos trots negativ tuberkulintest och hos patienter med en tidigare historia av latent eller aktiv tuberkulos hos de patienter där en adekvat behandling ej kan bekräftas.

Trots profylaxbehandling av tuberkulos så har fall av reaktiverad tuberkulos setts hos patienter som behandlas med adalimumab. Några patienter som behandlats framgångsrikt för aktiv tuberkulos har insjuknat i tuberkulos igen under behandling med adalimumab.

Patienter ska uppmanas att söka läkarhjälp vid tecken/symtom som kan tyda på en tuberkulosinfektion (t.ex. ihållande hosta, viktnedgång, lätt feber, allmän svaghet inträffar under eller efter behandling med Halimatoz).

Andra opportunistiska infektioner

Opportunistiska infektioner, inklusive invasiv svampinfektion har setts hos patienter som får adalimumab. Dessa infektioner har inte konsekvent blivit synliggjorda hos patienter som tar TNF-antagonister och detta har resulterat i förseningar i lämplig behandling, som ibland resulterat i dödlig utgång.

Hos patienter som utvecklar tecken och symtom såsom feber, sjukdomskänsla, viktnedgång, svettning,

hosta, dyspné och/eller lunginfiltrat eller andra allvarliga systemiska symtom med eller utan samtidig chock ska en invasiv svampinfektion misstänkas och Halimatoz-behandling ska snabbt avslutas. Diagnos och administrering av empirisk svampbehandling hos dessa patienter bör ske i samråd med en läkare med specialistkunskap om patienter med invasiva svampinfektioner.

Hepatit B reaktivering

Reaktivering av hepatit B har inträffat hos patienter som är kroniska bärare av detta virus (d.v.s. ytantigen positiva) och som har fått TNF-antagonister inklusive adalimumab. Vissa fall har haft dödlig utgång. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Halimatoz startas. För patienter som testas positiva för hepatit B infektion, rekommenderas en konsultation med en läkare med erfarenhet av att behandla hepatit B.

Bärare av HBV som behöver behandling med Halimatoz ska noga övervakas för tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och åtskilliga månader efter att behandling har avslutats. Data saknas avseende behandling av patienter som är bärare av HBV med anti-viral behandling tillsammans med TNF-antagonist, för att förebygga HBV-reaktivering. Hos patienter som utvecklar HBV-reaktivering, ska behandling med Halimatoz avbrytas och effektiv antiviral behandling och lämplig ytterligare behandling påbörjas.

Neurologiska händelser

Adalimumab och andra TNF-antagonister har i sällsynta fall associerats med nytt skov eller exacerbation av kliniska symtom och/eller radiografiska tecken på demyeliniserande sjukdom i centrala nervsystemet, inklusive multipel skleros och optisk neurit samt perifer demyeliniserande sjukdom, inklusive Guillain- Barré syndrom. Förskrivare ska vara försiktiga när användning av Halimatoz övervägs till patienter med existerande eller nyligen debuterade symtom som överensstämmer med en diagnos på centrala eller perifera demyeliniserande tillstånd; att avbryta behandling med Halimatoz ska övervägas om något av dessa tillstånd utvecklas. Det finns ett känt samband mellan intermediär uveit och centrala demyeliniserande tillstånd. En neurologisk utvärdering ska göras hos patienter med icke-infektiös intermediär uveit innan Halimatoz-behandling startas och regelbundet under behandlingen för att utvärdera underliggande eller påbörjade centrala demyeliniserande tillstånd.

Allergiska reaktioner

Allvarliga allergiska reaktioner associerade med adalimumab var sällsynta i kliniska studier. Icke-allvarliga allergiska reaktioner relaterade till adalimumab var mindre vanliga i de kliniska studierna. Rapporter om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaxi, har rapporterats efter administrering av adalimumab. Om en anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig allergisk reaktion skulle inträffa ska administreringen av Halimatoz avbrytas omedelbart och lämpliga behandlingsåtgärder insättas.

Immunosuppression

I en studie på 64 patienter med reumatoid artrit som behandlades med adalimumab, fann man inga tecken på försämrad fördröjd hypersensitivitet, sänkning av immunoglobulinnivåerna eller förändringar i antalet effektor T-, B-, NK-celler, monocyter/makrofager och neutrofiler.

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

Fler fall av maligniteter, inklusive lymfom har observerats bland patienter som får TNF-antagonister i jämförelse med kontrollpatienter, i den kontrollerade delen av kliniska prövningar med TNF-antagonister. Denna händelse är dock sällsynt. Efter marknadsföring har leukemifall rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonist. Det finns en ökad bakgrundsrisik för lymfom och leukemi hos i reumatoid artrit patienter med långvarig, hög aktiv, inflammatorisk sjukdom, vilket komplicerar riskberäkningen. Med nuvarande kunskap kan man inte utesluta en möjlig risk för

utveckling av lymfom, leukemi och andra maligna sjukdomar hos patienter som behandlas med en TNF-antagonist.

Maligniteter, vissa med dödlig utgång, har rapporterats bland barn, ungdomar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlats med TNF-antagonister (behandlingsstart ≤ 18 års ålder), inklusive adalimumab efter marknadsföring. Ungefär hälften av fallen var lymfom. De andra fallen representerade olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter vanligtvis associerade med immunosuppression. En risk för utvecklande av maligniteter hos barn och ungdomar behandlade med TNF-antagonister kan inte uteslutas.

Sällsynta fall av hepatospleniskt T-cellslymfom har efter marknadsföring identifierats hos patienter som behandlas med adalimumab. Denna sällsynta form av T-cellslymfom har ett mycket aggressivt förlopp och är vanligtvis dödlig. Vissa av dessa hepatospleniska T-cellslymfom med adalimumab har inträffat hos unga vuxna patienter som samtidigt behandlats med azatioprin eller 6-merkaptopurin för inflammatorisk tarmsjukdom. De potentiella riskerna med kombination av azatioprin eller merkaptopurin tillsammans med Halimatoz ska noga övervägas. En risk för utvecklande av hepatospleniskt T-cellslymfom hos patienter som behandlas med Halimatoz kan inte uteslutas (se avsnitt 4.8).

Inga studier har gjorts som inkluderar patienter med en historik av malignitet eller hos de som fortsätter med adalimumab-behandling efter utvecklande av malignitet. Således ska ytterligare försiktighet iaktas då man överväger Halimatoz-behandling av dessa patienter (se avsnitt 4.8).

Alla patienter och speciellt de patienter som har behandlats med betydande mängd immunosuppressiv behandling eller psoriasispatienter som behandlats med PUVA ska undersökas för förekomsten av icke-melanom hudcancer före och under behandling med Halimatoz. Melanom och Merkel-cellscarcinom har också rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonister inklusive adalimumab (se avsnitt 4.8).

I en utvärderande klinisk studie som undersökte användningen av en annan TNF-antagonist, infliximab, hos patienter med måttlig till allvarig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL), rapporterades fler maligniteter, mestadels i lungan och halsen, hos de infliximab-behandlade patienterna än hos kontrollpatienterna. Alla patienterna hade en historik av storrökning. Användning av någon TNF-antagonist hos KOL-patienter ska därför ske med försiktighet, liksom användning hos patienter som beroende på storrökning har en ökad risk för malignitet.

Med tillgängliga data är det inte känt om behandling med adalimumab påverkar risken för att utveckla dysplasi eller koloncancer. Alla patienter med ulcerös kolit vilka löper ökad risk för dysplasi eller koloncarcinom (t.ex. patienter med långvarig ulcerös kolit eller primär skleroserande kolangit) eller som har dysplasi eller koloncarcinom i anamnesen bör undersökas regelbundet med avseende på dysplasi innan behandling och under hela sjukdomsförloppet. Denna undersökning bör omfatta koloskopi och biopsier enligt lokala rekommendationer.

Hematologiska reaktioner

Sällsynta fall av pancytopeni som inkluderar aplastisk anemi har rapporterats för TNF-antagonister. Hematologiska biverkningar, kliniskt signifikant cytopeni (till exempel trombocytopeni, leukopeni) inkluderad, har rapporterats för adalimumab. Samtliga patienter ska uppmanas att omedelbart söka läkarvård om de utvecklar tecken och symtom som indikerar blod dyskrasi (ex. långvarig feber, blåmärke, blödning, blekhet) under pågående behandling med Halimatoz. Behandlingsuppehåll med Halimatoz ska övervägas hos patienter med konstaterad signifikant hematologisk avvikelse.

Vaccinationer

Liknande antikroppssvar på standard 23-valent pneumokockvaccination och trivalent influensavirusvaccination sågs i en studie hos 226 vuxna med reumatoid artrit som behandlades med adalimumab eller placebo. Ingen data finns tillgänglig på den sekundära spridningen av infektion av levande vaccin

hos patienter som behandlas med adalimumab.

Det rekommenderas att pediatrika patienter, om möjligt, vaccineras enligt gällande riktlinjer för allmän vaccination före behandling med Halimatoz påbörjas.

Patienter på Halimatoz kan få vaccinationer samtidigt, förutom med levande vacciner. För spädbarn som exponerats för adalimumab under graviditeten rekommenderas ej administrering av levande vaccin (t.ex. BCG vaccin) förrän 5 månader efter moderns sista adalimumabinjektion under graviditeten.

Kronisk hjärtsvikt

I en klinisk prövning med en annan TNF antagonist har försämrade kronisk hjärtsvikt och ökad mortalitet beroende på kronisk hjärtsvikt observerats. Även fall med försämring av kronisk hjärtsvikt har rapporterats hos patienter som använder adalimumab. Halimatoz ska användas med försiktighet hos patienter med mild hjärtsvikt (NYHA klass I/II). Halimatoz är kontraindicerat vid måttlig eller svår hjärtsvikt (se avsnitt 4.3). Behandling med Halimatoz ska avbrytas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrar symtomen på kronisk hjärtsvikt.

Autoimmuna processer

Behandling med Halimatoz kan resultera i bildning av autoimmuna antikroppar. Långtidseffekten av behandling med adalimumab för utvecklande av autoimmuna sjukdomar är okänd. Om en patient utvecklar symtom som påminner om lupusliknande syndrom efter behandling med Halimatoz och är positiv för antikroppar mot dubbelsträngat DNA, ska ytterligare behandling med Halimatoz inte ges (se avsnitt 4.8).

Samtidig administrering av biologiska DMARDs eller TNF-antagonister

I kliniska studier sågs vid samtidig användning av anakinra och en annan TNF-antagonist, etanercept, allvarliga infektioner utan att man såg ökad klinisk fördel jämfört med enbart etanercept. Beroende på biverkningsbildningen som sågs vid kombinationen av etanercept med anakinra terapi, kan troligen liknande toxicitet förväntas vid kombination med anakinra och andra TNF-antagonister. Därför är kombinationen av adalimumab och anakinra inte att rekommendera (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av adalimumab med andra biologiska DMARDs (ex. anakinra och abatecept) eller andra TNF-antagonister rekommenderas inte baserat på den möjliga ökade risken för infektioner, inklusive allvarliga infektioner och andra potentiella farmakologiska interaktioner (se avsnitt 4.5).

Kirurgi

Det finns begränsad erfarenhet gällande säkerhet vid kirurgiska ingrepp på patienter behandlade med adalimumab. Adalimumabs långa halveringstid ska tas i beaktande om ett kirurgiskt ingrepp planeras. En patient som fordrar kirurgi under pågående Halimatoz-behandling bör övervakas noggrant för infektioner och adekvat behandling bör insättas. Det finns begränsad erfarenhet gällande säkerhet bland patienter som genomgår proteskirurgi under pågående adalimumab-behandling.

Tunntarmsobstruktioner

Uteblivet svar på behandling för Crohns sjukdom kan indikera en fixerad fibrotisk striktur som kan behöva opereras. Tillgänglig data tyder på att adalimumab inte förvärrar eller orsakar strikturer.

Äldre

Frekvensen av allvarliga infektioner var högre hos de adalimumab-behandlade patienterna över 65 år (3,7 %) än hos de under 65 år (1,5 %). Vissa av dessa hade dödlig utgång. Särskild uppmärksamhet krävs avseende risken för infektion vid behandling av äldre.

Pediatrisk population

Se vaccinationer ovan.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 0,8 ml dos, d.v.s är näst intill 'natriumfritt'.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Adalimumab har studerats hos reumatoid artrit, polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och psoriasisartrit patienter som tar adalimumab som monoterapi och de som samtidigt tar metotrexat. Bildningen av antikroppar var lägre när adalimumab gavs tillsammans med metotrexat i jämförelse med användning i monoterapi. Administrering av adalimumab utan metotrexat resulterade i ökad bildning av antikroppar, ökad clearance och minskad effekt av adalimumab (se avsnitt 5.1).

Kombinationen av adalimumab och anakinra rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 "Samtidig administrering av biologiska DMARDs eller TNF-antagonister").

Kombinationen av adalimumab och abatacept rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 "Samtidig administrering av biologiska DMARDs eller TNF-antagonister").

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska överväga att använda adekvat preventivmetod för att undvika graviditet och fortsätta använda detta i minst fem månader efter den sista behandlingen med Halimatoz.

Graviditet

Prospektivt insamlad data från ett stort antal (cirka 2100) graviditeter med exponering för adalimumab som resulterat i levande födsel med känt utfall, inklusive mer än 1500 fall med exponering under första trimestern, tyder inte på en ökning i antalet nyfödda barn med missbildning.

I ett prospektivt kohortregister registrerades 257 kvinnor med reumatoid artrit (RA) eller Crohns sjukdom (CD) som behandlats med adalimumab under första trimestern som minst och 120 kvinnor med RA eller CD som inte behandlats med adalimumab. Det primära effektmåttet var födelseprevalensen av grav fosterskada. Andelen graviditeter som slutade med minst en levande födsel med grav fosterskada var 6/69 (8,7%) hos adalimumab-behandlade kvinnor med RA och 5/74 (6,8%) hos obehandlade kvinnor med RA (ojusterad oddsratio (OR) 1,31, 95% KI 0,38-4,52) och 16/152 (10,5%) hos adalimumab-behandlade kvinnor med CD och 3/32 (9,4%) hos obehandlade kvinnor med CD (ojusterad OR 1,14, 95% KI 0,31-4,16). Justerad OR (justerad för skillnader vid baslinjen) var 1,10 (95% KI 0,45-2,74) för RA och CD tillsammans. Det fanns inga tydliga skillnader mellan adalimumab-behandlade och obehandlade kvinnor i de sekundära effektmåten - spontana aborter, mindre fosterskador, prematur födsel, födelsestorlek och allvarliga eller opportunistiska infektioner och inga dödfödselar eller maligniteter rapporterades. Tolkningen av data kan påverkas av metodologiska begränsningar av studien, inklusive liten gruppstorlek och icke-randomiserad design.

I en utvecklingstoxicitetsstudie utförd på apor, fanns det ingen indikation på maternal toxicitet, embryotoxicitet eller teratogenicitet. Prekliniska data på effekter på postnatal toxicitet av adalimumab finns inte (se avsnitt 5.3).

Beroende på sin hämning av TNF α , kan adalimumab som administreras under graviditet påverka normalt immunsvaret hos den nyfödda. Adalimumab ska endast användas under graviditet om det finns ett uttalat behov.

Adalimumab kan överföras via placenta till serum hos nyfödda barn som är födda av kvinnor som behandlats med adalimumab under graviditet. Som en följd kan dessa nyfödda barn ha en ökad risk för infektion. Administrering av levande vaccin (t.ex. BCG vaccin) till nyfödda som har exponerats för adalimumab i livmodern rekommenderas inte i 5 månader efter moderns sista adalimumab-injektion under sin graviditet.

Amning

Begränsad information från den publicerade litteraturen visar att adalimumab utsöndras i bröstmjolk i mycket låga koncentrationer. Koncentrationerna av adalimumab i bröstmjolk var 0,1% till 1% av moderns serumnivå. Oralt intag av immunoglobulin G proteiner genomgår intestinal proteolys och har låg biotillgänglighet. Inga effekter förväntas på det ammande nyfödda barnet. Följaktligen kan Halimatoz användas under amning.

Fertilitet

Preklinisk data på fertilitetseffekter av adalimumab finns ej tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Halimatoz kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Svindel och försämrad syn kan inträffa vid administrering av Halimatoz (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Adalimumab studerades hos 9 506 patienter i pivotala kontrollerade och öppna studier i upp till 60 månader eller längre. Dessa studier innefattade såväl reumatoid artrit-patienter med kort- och långvarig sjukdomshistoria, juvenil idiopatisk artrit-patienter (polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit) som patienter med axial spondylartrit (ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS), psoriasisartrit, Crohns sjukdom, ulcerös kolit, psoriasis, hidradenitis suppurativa och uveit. Pivotala kontrollerade studier innefattade 6089 patienter som behandlats med adalimumab och 3801 patienter som erhållit placebo eller aktiv jämförande substans under den kontrollerade studieperioden.

Proportionen av patienter som på grund av biverkningar avbröt behandling under den dubbelblinda, kontrollerade delen av pivotala studier var 5,9 % för patienter som fick adalimumab och 5,4 % för kontrollbehandlade patienter.

De mest rapporterade biverkningarna är infektioner (såsom nasofaryngit, övre luftvägsinfektioner och sinusit), reaktioner på injektionsstället (erytem, klåda, blödning, smärta eller svullnad), huvudvärk och muskuloskeletal smärta.

Allvarliga biverkningar har rapporterats för adalimumab. TNF-antagonister såsom adalimumab påverkar immunsystemet och dess användning i kroppens försvar mot infektion och cancer.

Dödliga och livshotande infektioner (inklusive sepsis, opportunistiska infektioner och Tbc), HBV-reakivering och olika maligniteter (inklusive leukemi, lymfom och HSTCL) har också rapporterats vid användning av adalimumab.

Allvarliga hematologiska, neurologiska och autoimmuna reaktioner har också rapporterats. Dessa inkluderar sällsynta rapporter av pancytopeni, aplastisk anemi, central och perifer demyeliniserande händelser och rapporter av lupus, lupus-relaterade tillstånd och Stevens-Johnson syndrom.

Pediatrisk population

Generellt sett var biverkningarna som sågs hos pediatrika patienter liknande de som sågs hos vuxna patienter både i frekvens och sort.

Lista över biverkningar i tabellform

Följande lista med biverkningar är baserad på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenheter efter marknadsföring och visas i tabell 6 nedan, uppdelade efter systemorganklass (SOC) och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($> 1/10\ 000$ till $< 1/1000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgruppering redovisas biverkningar i fallande allvarlighetsgrad. Den högsta frekvensen som setts inom de olika indikationerna har inkluderats. En asterisk (*) syns i kolumnen för organklass om ytterligare information finns att hitta någon annanstans i avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8.

Tabell 6
Biverkningar

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer*	Mycket vanliga	Luftvägsinfektioner (inklusive nedre och övre luftvägsinfektion, pneumoni, sinusit, faryngit, nasofaryngit och herpesviruspneumoni)
	Vanliga	Systemiska infektioner (inklusive sepsis, candida och influensa), intestinala infektioner (inklusive viral gastroenterit), hud och mjukdelsinfektion (inklusive paronyki, cellulit, impetigo, nekrotiserande fasciit och herpes zoster), öroninfektioner, orala infektioner (inklusive herpes simplex, oral herpes och tandinfektioner), infektioner i reproduktionsorganen (inklusive vulvovaginal mykotisk infektion), urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit), svampinfektioner, ledinfektioner
	Mindre vanliga	Neurologiska infektioner (inklusive viral meningit), opportunistiska infektioner och tuberkulos (inklusive koccidioidomykos, histoplasmos och mykobakterium avium komplex infektion), bakterieinfektion, ögoninfektion, divertikulit ¹⁾
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)*	Vanliga	Hudcancer exklusive melanom (inklusive basalcellcarcinom och skivepitelcancer), benign neoplasm
	Mindre vanliga	Lymfom**, solid organneoplasm (inklusive bröstcancer, lungneoplasm och tyroidea neoplasm), melanom**
	Sällsynta	Leukemi ¹⁾

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
	Ingen känd frekvens	Hepatospleniskt T-cell lymfom ¹⁾ , Merkel-cellscarcinom (neuroendokrin carcinom i huden) ¹⁾ Kaposi sarkom
Blodet och lymfsystemet*	Mycket vanliga	Leukopeni (inklusive neutropeni och agranulocytos), anemi
	Vanliga	Leukocytos, trombocytopeni
	Mindre vanliga	Idiopatisk trombocytopenpurpura
	Sällsynta	Pancytopeni
Immunsystemet*	Vanliga	Hypersensitivitet, allergier (inklusive säsongallergi)
	Mindre vanliga	Sarkoidos ¹⁾ , Vaskulit
	Sällsynta	Anafylaxi ¹⁾
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Förhöjda lipider
	Vanliga	Hypokalemi, förhöjda urinsyror, avvikande natrium i blod, hypokalcemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering
Psykiska störningar	Vanliga	Humörsvängningar (inklusive depression), ångest, sömlöshet
Centrala och perifera nervsystemet*	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Parestesi (inklusive hypoastesi), migrän, nervrotskompression
	Mindre vanliga	Cerebrovaskulär olycka ¹⁾ , tremor, neuropati
	Sällsynta	Multipel skleros, demyelinerande sjukdomar (t.ex. optisk neurit, Guillain-Barré syndrom) ¹⁾
Ögon	Vanliga	Synnedläggelse, konjunktivit, blefarit, ögonsvullnad
	Mindre vanliga	Diplopi

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Öron och balansorgan	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Dövhhet, tinnitus
Hjärtat*	Vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Hjärtinfarkt ¹⁾ , arytmi, kronisk hjärtsvikt
	Sällsynta	Hjärtstillestånd
Blodkärl	Vanliga	Hypertension, rodnad, hematom
	Mindre vanliga	Aortaaneurysm, vaskulär artäroklusion, tromboflebit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum*	Vanliga	Astma, dyspné, hosta
	Mindre vanliga	Pulmonell embolism ¹⁾ , interstiell lungsjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom, pneumonit, pleural effusion ¹⁾
	Sällsynta	Pulmonell fibros ¹⁾
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmäta, illamående och kräkning
	Vanliga	Gastrointestinal blödning, dyspepsi, gastroesofageal reflux sjukdom, Sicca syndrom
	Mindre vanliga	Pankreatit, dysfagi, ansiktsödem
	Sällsynta	Intestinal perforation ¹⁾
Lever och gallvägar*	Mycket vanliga	Förhöjda leverenzymmer
	Mindre vanliga	Kolecystit och kolelitis, leversteatos, förhöjt bilirubin
	Sällsynta	Hepatit, reaktivering av hepatit B ¹⁾ , autoimmun hepatit ¹⁾

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
	Ingen känd frekvens	Leversvikt ¹⁾
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag (inklusive exfoliativa hudutslag)
	Vanliga	Nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis (inklusive palmoplantar pustular psoriasis) ¹⁾ , urtikaria, blåmärken (inklusive purpura), dermatit (inklusive eksem), sköra naglar, hyperhidros, alopeci ¹⁾ , pruritus
	Mindre vanliga	Nattsvetteningar, ärr
	Sällsynta	Erytema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnson syndrom ¹⁾ , angioödem ¹⁾ , kutan vaskulit ⁴⁾ , lichenoida hudreaktioner ¹⁾
	Ingen känd frekvens	Förvärrande av dermatomyosit symtom ¹⁾
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta
	Vanliga	Muskelspasmer (inklusive förhöjt blodkreatininfosfokinas)
	Mindre vanliga	Rabdomyolys, Systemisk lupus erytematos
	Sällsynta	Lupus-liknande syndrom ¹⁾
Njurar och urinvägar	Vanliga	Försämrad njurfunktion, hematuri
	Mindre vanliga	Nokturi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Erektill dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*	Mycket vanliga	Reaktion vid injektionsstället (inklusive erytem vid injektionsstället)
	Vanliga	Bröstsmärta, ödem, feber ¹⁾
	Mindre vanliga	Inflammation

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Undersökningar*	Vanliga	Koagulations- och blödningsstörningar (inklusive förlängd aktiverad partiell tromboplastintid), positivt autoantikroppstest (inklusive dubbelsträngad DNA), förhöjt blodlaktatdehydrogenas
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Försämrad läkning

* Ytterligare information kan hittas i avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8

** Inklusive öppna förlängningsstudier

¹⁾ Inklusive spontanrapporterad data

Hidradenitis suppurativa

Säkerhetsprofilen för patienter med HS som behandlats med adalimumab varje vecka var i enlighet med den redan kända säkerhetsprofilen för adalimumab.

Uveit

Säkerhetsprofilen för patienter med uveit som behandlats med adalimumab varannan vecka var i enlighet med den redan kända säkerhetsprofilen för adalimumab.

Förklaring av utvalda biverkningar

Reaktioner på injektionsstället

I de pivotala kontrollerade studierna hos vuxna och barn utvecklade 12,9 % av patienterna som behandlades med adalimumab reaktioner på injektionsstället (erytem och/eller klåda, blödning, smärta eller svullnad), jämfört med 7,2 % av patienterna som fick placebo eller aktiv jämförande substans. Reaktioner på injektionsstället ledde generellt sett inte till att behandlingen med läkemedlet avbröts.

Infektioner

I de pivotala kontrollerade studierna hos vuxna och barn uppgick infektionsnivån till 1,51 per patientår hos adalimumab-behandlade patienter och 1,46 per patientår hos patienter behandlade med placebo eller aktiv kontroll. Infektionerna bestod huvudsakligen i nasofaryngit, övre luftvägsinfektion och bihåleinflammation. Flertalet patienter fortsatte med adalimumab efter utläkt infektion.

Incidensen av allvarliga infektioner uppgick till 0,04 per patientår hos adalimumab-behandlade patienter och 0,03 per patientår hos patienter behandlade med placebo eller aktiv kontroll.

I kontrollerade och öppna studier hos vuxna och barn med adalimumab har allvarliga infektioner (inklusive dödliga infektioner, dock sällan förekommande) rapporterats. Dessa rapporter innefattar fall av tuberkulos (inklusive miliär och extrapulmonella lokaliseringar) och invasiva opportunistiska infektioner (t ex disseminerad och extrapulmonell histoplasmos, blastomykos, koccidioidomykos, pneumocystit, candidias-, aspergillos och listerios-infektion). De flesta fallen av tuberkulos inträffade inom de första åtta månaderna efter behandlingsstart och kan tänkas återspegla återfall av latent sjukdom.

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

Inga maligniteter observerades hos 249 pediatrika patienter med en exponeringstid av 655,6 patientår i adalimumab-studier hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit). Dock observerades inga maligniteter hos 192 pediatrika patienter med en exponering av 498,1 patientår under adalimumab-studier på pediatrika patienter med Crohns sjukdom. Inga maligniteter observerades hos 77 pediatrika patienter med en exponeringstid

av 80,0 patientår i adalimumab-studier hos pediatrika patienter med kronisk plackpsoriasis. Inga maligniteter observerades hos 60 pediatrika patienter med en exponeringstid av 58,4 patientår i en adalimumab-studie på pediatrika patienter med uveit.

Under de kontrollerade delarna av de pivotala adalimumab-studierna hos vuxna som var minst 12 veckor långa hos patienter med måttlig till allvarligt aktiv reumatoid artrit, ankyloserande spondylit, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS, psoriasisartrit, psoriasis, hidradenitis suppurativa, Crohns sjukdom, ulcerös kolit och uveit sågs andra maligniteter än lymfom och icke-melanom hudcancer till en frekvens (95 % konfidensintervall) av 6,8 (4,4; 10,5) per 1000 patientår hos 5291 adalimumab-behandlade patienter, jämfört med frekvensen 6,3 (3,4; 11,8) per 1000 patientår hos 3444 kontrollpatienter (medianlängd för behandling var 4,0 månader för adalimumab och 3,8 månader för kontrollbehandlade patienter). Frekvensen (95 % konfidensintervall) av icke-melanom hudcancer var 8,8 (6,0; 13,0) per 1000 patientår hos adalimumab-behandlade patienter och 3,2 (1,3; 7,6) per 1000 patientår hos kontrollpatienterna. Av dessa hudcancertyper förekom skivepitelcarcinom med frekvensen (95 % konfidensintervall) av 2,7 (1,4; 5,4) per 1000 patientår hos adalimumab-behandlade patienter och 0,6 (0,1; 4,5) per 1000 patientår hos kontrollpatienter. Frekvensen (95 % konfidensintervall) av lymfom var 0,7 (0,2; 2,7) per 1000 patientår hos adalimumab-behandlade patienter och 0,6 (0,1; 4,5) per 1000 patientår hos kontrollpatienter.

Vid kombination av den kontrollerade delen av dessa studier och pågående och avslutade öppna förlängningsstudier, med en medianlängd av ungefär 3,3 år och som inkluderar 6427 patienter och mer än 26439 patientår av behandling, så var malignitetsfrekvensen, andra än lymfom och icke-melanom hudcancer, ungefär 8,5 per 1000 patientår. Den observerade frekvensen av icke-melanom hudcancer är ungefär 9,6 per 1000 patientår, och den observerade frekvensen för lymfom är ungefär 1,3 per 1000 patientår.

Efter marknadsföring, från januari 2003 till december 2010 och i huvudsak hos patienter med reumatoid artrit, är frekvensen av rapporterade maligniteter ungefär 2,7 per 1000 patient behandlingsår. Den rapporterade frekvensen för icke-melanom hudcancer och lymfom är ungefär 0,2 respektive 0,3 per 1000 patient behandlingsår (se avsnitt 4.4).

Sällsynta fall av hepatospleniskt T-cellslymfom har efter marknadsföring rapporterats hos patienter som behandlas med adalimumab (se avsnitt 4.4).

Autoantikroppar

Vid flera tillfällen undersöktes patienternas serum i reumatoid artrit studierna I-V för att se om autoantikroppar kunde påvisas. Av de patienter hos vilka man i de studierna inte kunde påvisa autoantikroppar initialt, utvecklade 11,9 % av patienterna som behandlades med adalimumab och 8,1 % av patienterna som fick placebo och aktiv kontroll, positiva titrar av autoantikroppar efter 24 veckor. Två av de 3441 patienter som behandlades med adalimumab i alla reumatoid artrit och psoriasisartrit studierna utvecklade ett lupusliknande syndrom. Patienterna förbättrades efter att behandlingen avbrutits. Inga patienter utvecklade lupusnefrit eller fick symtom från CNS.

Lever och gallvägar

I kontrollerade fas-3 prövningar med adalimumab hos patienter med reumatoid artrit och psoriasisartrit med en kontrollperiod mellan 4 till 104 veckor så uppstod ALT ökning $\geq 3 \times$ ULN hos 3,7 % av adalimumab-behandlade patienter och 1,6 % av kontroll-behandlade patienter.

I kontrollerade fas-3 prövningar med adalimumab hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 4 till 17 år och entesitrelaterad artrit som var 6 till 17 år, uppstod ALT ökning $\geq 3 \times$ ULN hos 6,1 % av adalimumab-behandlade patienter och 1,3 % av kontroll-behandlade patienter. De flesta ALT ökning uppstod vid samtidig användning av metotrexat. Ingen ALT ökning $\geq 3 \times$ ULN uppstod i fas-3 prövningar med adalimumab hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 2 till < 4 år.

I kontrollerade fas-3 prövningar med adalimumab hos patienter med Crohn's sjukdom och ulcerös kolit med en varierande kontrollperiod på mellan 4 och 52 veckor, så uppstod ALT ökningsar $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 0,9 % av adalimumab-behandlade patienter och 0,9 % av kontroll-behandlade patienter.

I fas-3 prövningen av adalimumab hos pediatrika patienter med Crohns sjukdom, som utvärderade effekt och säkerhet hos två kroppsviktsjusterade underhållsdoseringar, efter en kroppsviktsjusterad induktionsbehandling upp till 52 veckors behandling, så uppstod ALT ökningsar $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 2,6 % (5/192) av patienterna, där 4 patienter hade samtidig immunosupprimerande behandling vid baslinjen.

I kontrollerade fas-3 prövningar med adalimumab hos patienter med plackpsoriasis med en kontrollperiod på mellan 12 och 24 veckor, så uppstod ALT ökningsar $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 1,8 % av adalimumab-behandlade patienter och 1,8 % av kontroll-behandlade patienter.

Ingen ALT-ökning $\geq 3 \times \text{ULN}$ uppstod i fas-3 prövningar med adalimumab hos pediatrika patienter med plackpsoriasis.

I kontrollerade prövningar med adalimumab hos patienter med hidradenitis suppurativa (startdoser på 160 mg vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2, följt av 40 mg varje vecka från vecka 4) med en kontrollperiod mellan 12 till 16 veckor uppstod ALT ökningsar $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 0,3 % av adalimumab-behandlade patienter och 0,6 % av kontroll-behandlade patienter.

I kontrollerade prövningar med adalimumab (startdoser på 80 mg vid vecka 0 följt av 40 mg varannan vecka med början vecka 1), hos vuxna patienter med uveit i upp till 80 veckor med en medianexponering på 166,5 dagar och 105,0 dagar hos adalimumab-behandlade patienter respektive kontrollbehandlade patienter, uppstod ALT ökningsar $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 2,4 % av adalimumab-behandlade patienter och hos 2,4 % av kontrollbehandlade patienter.

Över alla indikationer i kliniska prövningar var patienter med förhöjt ALT asymtomatiska och i de flesta fall var ökningarna övergående och upphörde med fortsatt behandling. Det finns dock rapporter efter marknadsföring om leversvikt liksom mindre allvarliga leversrubbningsar som kan föregå leversvikt, såsom hepatit inklusive autoimmun hepatit, hos patienter som får adalimumab.

Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

Högre incidenser av maligna och allvarliga infektionsrelaterade biverkningar sågs i studier med Crohns sjukdom hos vuxna då adalimumab kombinerades med azatioprin/6-merkaptopurin jämfört med enbart adalimumab.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i Bilaga V.

4.9 Överdoseringsar

Ingen dosbegränsande toxicitet observerades under kliniska prövningar. Den högsta dosen som evaluerades har varit multipla intravenösa doser på 10 mg/kg, vilket är ungefär 15 gånger den rekommenderade dosen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, TNF- α -hämmare, ATC kod: L04AB04

Halimatoz tillhör gruppen "biosimilars". Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

.

Verkningsmekanism

Adalimumab binder specifikt till TNF och neutraliserar TNF:s biologiska funktion genom att blockera dess interaktion med TNF-receptorerna p55 och p75 på cellmembranen.

Adalimumab modulerar också det biologiska svar som induceras eller regleras genom TNF, inklusive förändringarna i nivåerna av adhesionsmolekyler ansvariga för leukocytmigration (ELAM-1, VCAM-1 och ICAM-1 med en IC₅₀ på 0,1-0,2 nM).

Farmakodynamisk effekt

Efter behandling med adalimumab observerar man hos patienter med reumatoid artrit en snabb sänkning i nivåerna av CRP, SR och serumcytokiner (IL-6) jämfört med utgångsvärdet. Serumnivåerna av matrix metalloproteinaser (MMP-1 och MMP-3) som initierar de processer som ligger bakom broskdestruktionen sjunker också efter administration av adalimumab. Patienter som behandlas med adalimumab erfar oftast en förbättring i hematologiska tecken på kronisk inflammation.

En snabb sänkning av CRP-nivåer observerades även hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, Crohns sjukdom, ulcerös kolit och hidradenitis suppurativa efter behandling med adalimumab. Hos patienter med Crohns sjukdom ses ett minskat antal celler som uttrycker inflammatoriska markörer i tjocktarmen inklusive en signifikant sänkning i uttrycket av TNF α . Endoskopistudier av tarmmukosa har visat på läkning hos adalimumab-behandlade patienter.

Klinisk effekt och säkerhet

Reumatoid artrit

Adalimumab har utvärderats i mer än 3000 patienter i alla kliniska reumatoid artrit-studier. Effekten och säkerheten av adalimumab vid behandling av reumatoid artrit undersöktes i fem randomiserade, dubbelblinda och välkontrollerade studier. Några patienter behandlades i upp till 120 månader.

RA-studie I involverade 271 patienter som var ≥ 18 år gamla med måttlig- till högaktiv reumatoid artrit, som inte hade svarat på minst ett sjukdomsmodifierande anti-reumatiskt läkemedel och hade otillräcklig effekt av metotrexat i doser mellan 12,5-25 mg (10 mg om patienten var metotrexatintolerant) en gång i veckan och vilkas metotrexatdosering var oförändrad på 10-25 mg i veckan. Adalimumab eller placebo gavs i doserna 20, 40 eller 80 mg varannan vecka i 24 veckor.

RA-studie II utvärderade 544 patienter som var ≥ 18 år gamla med måttlig- till högaktiv reumatoid artrit och inte hade svarat på minst ett sjukdomsmodifierande, anti-reumatiska läkemedel. Adalimumab i doserna 20 eller 40 mg injicerades subkutant varannan vecka med placebo alternerande veckor eller varje vecka i 26 veckor; placebo gavs varje vecka under samma tidsperiod. Inga andra sjukdomsmodifierande läkemedel var tillåtna.

RA-studie III utvärderade 619 patienter som var ≥ 18 år gamla med måttlig- till högaktiv reumatoid artrit, och som hade ett otillräckligt svar på metotrexat vid doser 12,5-25 mg, eller som har varit intoleranta mot 10 mg metotrexat varje vecka. Det fanns tre grupper i denna studie. Den första fick

placebo injektioner varje vecka i 52 veckor. Den andra fick 20 mg adalimumab varje vecka i 52 veckor. Den tredje gruppen fick 40 mg adalimumab varannan vecka med placebo alternerande veckor. Vid avslut av de första 52 veckorna, togs 457 patienter in i en öppen förlängningsfas i vilken 40 mg adalimumab/MTX administrerades varannan vecka i upp till 10 år.

RA-studie IV bedömde huvudsakligen säkerheten hos 636 patienter som var ≥ 18 år gamla med måttlig- till högaktiv reumatoid artrit. Patienterna tilläts antingen vara DMARD-naiva eller stå kvar på sin pågående reumatologiska behandling, förutsatt att denna var stabil sedan minst 28 dagar. Dessa terapier inkluderade metotrexat, leflunomid, hydroxiklorokin, sulfasalazin och/eller guldalter. Patienterna randomiserades till 40 mg adalimumab eller placebo varannan vecka i 24 veckor.

RA-studie V utvärderade 799 metotrexat-naiva, vuxna patienter med måttlig till högaktiv tidig reumatoid artrit (genomsnittlig sjukdomsperiod mindre än 9 månader). Denna studie utvärderade effekten av behandling med adalimumab 40 mg varannan vecka kombinerat med metotrexat, adalimumab 40 mg varannan vecka som monoterapi, respektive metotrexat som monoterapi, under 104 veckor för att reducera tecken och symtom på reumatoid artrit samt utvecklingstakten av ledskada. Efter avslut av de första 104 veckorna antogs 497 patienter till en öppen förlängningsstudie där 40 mg adalimumab administrerades varannan vecka i upp till 10 år.

Den primära endpointen i RA-studierna I, II och III och den sekundära endpointen i RA-studien IV uttrycks som procentandelen patienter som nådde ett ACR 20-svar vid vecka 24 eller 26. Den primära endpointen i RA-studie V var procentandelen patienter som nådde ett ACR 50-svar vid vecka 52. RA-studie III och V hade en ytterligare primär endpoint vid 52 veckor avseende fördröjning av sjukdomsprogression (som visas med röntgenresultat). RA-studie III hade även en primär endpoint avseende förändringar i livskvalitet.

ACR-svar

Andelen av de adalimumab-behandlade patienterna som uppnådde ACR 20, 50 och 70 effekt var likartad i RA-studierna I, II och III. Resultaten från 40 mg varannan vecka-studierna är summerade i tabell 7.

Tabell 7
ACR-svar i placebo-kontrollerade studier
(% av patienter)

svär	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 månader	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 månader	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 månader	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 månader	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 månader	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 månader	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

^a RA-studie I vid 24 veckor, RA-studie II vid 26 veckor och RA-studie III vid 24 och 52 veckor

^b 40 mg adalimumab administrerat varannan vecka

^c MTX = Metotrexat

** p < 0,01, adalimumab *versus* placebo

**p<0,01, adalimumab jämfört med placebo

I RA-studierna I–IV förbättrades alla de individuella komponenterna i ACR effekt kriterierna jämfört med placebo (antal svullna och ömma leder, läkares och patients bedömning av sjukdomsaktivitet och smärta, invaliditets index (HAQ) och CRP (mg/dl) värden) vid vecka 24 eller 26. I RA-studie III kvarstod dessa förbättringar under alla 52 veckor.

I en öppen förlängningsstudie för RA studie III, upprätthöll de flesta patienter som var ACR-responders detta svar då de följdes upp efter upp till 10 år. Av 207 patienter som randomiserades till adalimumab 40 mg varannan vecka, så fortsatte 114 patienter med adalimumab 40 mg varannan vecka under 5 år. Bland dessa hade 86 patienter (75,4 %) ett ACR 20 svar; 72 patienter (63,2 %) hade ACR 50 svar och 41 patienter (36 %) hade ett ACR 70 svar. Av 207 patienter så fortsatte 81 patienter med adalimumab 40 mg varje vecka under 10 år. Av dessa så hade 64 patienter (79,0 %) ett ACR 20 svar, 56 patienter (69,1 %) ACR 50 svar och 43 patienter (53,1 %) ett ACR 70 svar.

I RA-studie IV, var ACR 20 svaret hos patienter behandlade med adalimumab plus omhändertagande statistiskt signifikant bättre än hos patienter som behandlades med placebo plus standardbehandling (p < 0,001).

I RA-studierna I-IV uppnådde de adalimumab-behandlade patienterna statistiskt signifikant högre ACR 20 och 50 svar jämfört med placebo så tidigt som en till två veckor efter initieringen av behandlingen.

I RA-studie V ledde kombinationsbehandling med adalimumab och metotrexat, till patienter med tidig reumatoid artrit som var metotrexat-naiva, till snabbare och signifikant högre ACR-svar än metotrexat eller adalimumab i monoterapi vid vecka 52 och svaren kvarstod vid vecka 104 (se tabell 8).

Tabell 8
ACR-svar i RA-studie V
(% av patienter)

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

^a p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av metotrexat i monoterapi med adalimumab/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.

^b p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av adalimumabi monoterapi med adalimumab/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.

^c p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av adalimumab i monoterapi med metotrexat i monoterapi med hjälp av Mann-Whitney U test.

I den öppna förlängningsstudien för RA-studie V bibehålls ACR-svaren vid uppföljning i upp till 10 år. Av 542 patienter som randomiserades till adalimumab 40 mg varannan vecka, så fortsatte 170 patienter med adalimumab 40 mg varannan vecka i 10 år. Av dessa hade 154 patienter (90,6 %) ACR 20-svar; 127 patienter (74,7 %) ACR 50-svar; och 102 patienter (60,0 %) ACR 70-svar.

Vid vecka 52 hade 42,9 % av patienterna som fick kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat uppnått klinisk remission (DAS28 < 2,6) jämfört med 20,6 % av patienterna som fick monoterapi med metotrexat och 23,4 % av patienterna som fick monoterapi med adalimumab. Kombinationsbehandlingen med adalimumab/metotrexat var kliniskt och statistiskt överlägsen behandlingen med metotrexat ($p < 0,001$) och adalimumab ($p < 0,001$) i monoterapi vad gäller att uppnå en låg sjukdomsgrad hos patienter som nyligen fått diagnosen måttlig till svår reumatoid artrit. Behandlingseffekten för de två monoterapiarmarna var likvärdig ($p = 0,447$). Av 342 patienter som ursprungligen randomiserats till monoterapi med adalimumab eller en kombination av adalimumab/metotrexat och som gick in i den öppna förlängningsstudien genomgick 171 patienter 10 års behandling med adalimumab. Bland dessa patienter rapporterades bibehållen klinisk remission vid 10 år hos 109 (63,7 %).

Radiografisk behandlingseffekt

I RA-studie III, där de adalimumab-behandlade patienterna hade en medelduration av reumatoid artrit på ungefär 11 år, mättes strukturell ledförstörelse radiografiskt och uttrycktes som förändring i Totalt "Sharp Score" (TSS) och dess komponenter, erosions-"score" och broskhöjdsminsknings-"score". Adalimumab/metotrexat-patienter uppvisade signifikant mindre radiografisk progression vid 6 och 12 månader (se tabell 9) än patienter som enbart fick metotrexat.

I den öppna förlängningen av RA-studie III, upprätthålls minskningen i progressionshastigheten av strukturell förstörelse under 8 till 10 år i en subgrupp av patienterna. Vid 8 år så hade 81 av 207 patienter som från början behandlades med 40 mg adalimumab varannan vecka utvärderats radiografiskt. Av dessa visade 48 patienter ingen strukturell skada som definierades av en förändring från baslinje i mTSS av 0,5 eller mindre. Vid 10 år så utvärderades 79 av 207 patienter som ursprungligen behandlades med 40 mg adalimumab varannan vecka, radiografiskt. Bland dessa visade 40 patienter ingen progression av strukturell skada som definierades av en förändring från baslinje i mTSS av 0,5 eller mindre.

Tabell 9
genomsnittlig radiografisk förändring över 12 månader i RA-studie III

	placebo/MTX ^a	adalimumab/MTX 40 mg varannan vecka	placebo/MTX- adalimumab/MTX (95 % konfidens- intervall ^b)	p-värde
Total Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001 ^c
erosion score	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 metotrexat

^b 95 % konfidensintervall för skillnaden i förändringen av scores mellan metotrexat och adalimumab.

^c baserat på rankanalys

^d Joint Space Narrowing

I RA-studie V bedömdes den strukturella ledskadan radiografiskt och uttrycktes som förändring i modifierad Total Sharp Score (se tabell 10).

Tabell 10
genomsnittlig radiografisk förändring vid vecka 52 i RA-studie V

	MTX N = 257 (95 % konfidensintervall)	adalimumab N = 274 (95 % konfidensintervall)	adalimumab/MTX n = 268 (95 % konfidensintervall)	p- värde ^a	p- värde ^b	p- värde ^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
erosion 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-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av metotrexat i monoterapi med adalimumab/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.

^b p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av adalimumab i monoterapi med adalimumab/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.

^c p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av adalimumab i monoterapi med metotrexat i monoterapi med hjälp av Mann-Whitney U test.

Efter 52 och 104 veckors behandling var procentandelen patienter utan progress (förändring från baslinjen i modifierad Total Sharp Score $\leq 0,5$) signifikant högre för kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat (63,8 % respektive 61,2 %) jämfört med metotrexat i monoterapi (37,4 % respektive 33,5 %, $p < 0,001$) och adalimumab i monoterapi (50,7 %, $<0,002$ respektive 44,5 %, $p < 0,001$).

I den öppna förlängningsstudien för RA-studie V var den genomsnittliga ändringen från baslinjen vid år 10 i modifierad Total Sharp Score 10,8, 9,2 och 3,9 hos patienter som ursprungligen hade randomiserats till respektive metotrexat i monoterapi, adalimumab i monoterapi och adalimumab/metotrexat kombinationsterapi. Den korresponderande andelen patienter utan radiografisk progression var 31,3 %, 23,7 % och 36,7 %, i respektive studiearm.

Livskvalitet och fysisk funktion

Hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion bedömdes med hjälp av invaliditetsindexet Health Assessment Questionnaire (HAQ) i de fyra ursprungliga, adekvata och välkontrollerade studierna och användes dessutom som primär effektparameter vid vecka 52 i RA-studie III. Alla de använda doser/doseringsscheman för adalimumab, som användes i alla fyra studier, ledde till en statistiskt signifikant större förbättring av ingångsvärdena av invaliditetsindexet HAQ efter 6 månader jämfört med placebo och i RA-studie III observerades samma efter 52 veckor. Resultat från Short Form Health Survey (SF 36) med alla doser/doseringsscheman av adalimumab i alla fyra studier stödjer dessa observationer med en statistiskt signifikant förbättring av scoren för fysisk förmåga (PCS), och i tillägg en signifikant förbättring av domänerna smärta och vitalitet vid dosen 40 mg varannan vecka. I de tre studierna där detta bedömdes (RA-studier I, III, IV) fann man en statistiskt signifikant sänkning av utmattning mätt med hjälp av FACIT scores (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy).

I RA-studie III, hos de patienter som uppnådde förbättring i fysisk funktion och fortsatte med behandling, kvarstod förbättringen vid vecka 520 (120 månader) av öppen behandling. Ökad livskvalitet uppmättes fram till vecka 156 (36 månader) och förbättringen bibehölls under hela den tiden.

I RA-studie V var förbättringen i invaliditetsindex (HAQ) och den fysiska komponenten av SF 36 större ($p < 0,001$) för kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat jämfört med metotrexat eller adalimumab i monoterapi vid vecka 52. Detta resultat kvarstod vid vecka 104. Hos de 250 patienter som fullföljde den öppna förlängningsstudien, bibehölls förbättringar av den fysiska funktionen under 10 års behandling.

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

Säkerhet och effekt av adalimumab utvärderades i två studier (pJIA I och II) hos barn med aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, som hade varierande debuttyper av JIA (mest frekvent var reumatoid faktor negativ eller positiv polyartrit och utvidgad oligoartikulär JIA).

pJIA-I

Säkerhet och effekt av adalimumab utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind, parallell-grupp-studie hos 171 barn (4–17 år gamla) med polyartikulär JIA. I den öppna, inledandefasen (OL LI, open-label lead in phase) blev patienterna stratifierade till två grupper, antingen MTX (metotrexat)-behandling eller inte MTX-behandling. Patienter som var i den ”inte MTX-behandling” var antingen naiva till eller hade slutat använda MTX minst två veckor före administrering av studieläkemedel.

Patienter kvarstod på stabila doser med NSAID och/eller prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eller maximalt 10 mg/dag). I OL LI fasen fick alla patienter 24 mg/m² upp till maximalt 40 mg adalimumab varannan vecka under 16 veckor. Fördelning av patienter i ålder och minimum, median och maximum doser som administrerades under OL-LI-fasen presenteras i tabell 11.

Tabell 11
Fördelning av patienter avseende ålder och adalimumabdoser som administrerades under OL-LI-fasen

åldersgrupp	antal patienter vid baslinje n (%)	minimum, median och maximal dos
4 till 7 år	31 (18,1)	10, 20 och 25 mg
8 till 12 år	71 (41,5)	20, 25 och 40 mg
13 till 17 år	69 (40,4)	25, 40 och 40 mg

Patienter som uppvisade ett pediatrikt ACR 30 svar vid vecka 16, kvalificerades till att randomisera in i den dubbelblinda (DB) fasen och fick antingen adalimumab 24 mg/m² upp till maximalt 40 mg, eller placebo varannan vecka under ytterligare 32 veckor eller tills sjukdomsförsämring inträffade. Kriterier för sjukdomsförsämring definierades som en försämring av ≥ 30 % från baslinjen hos ≥ 3 av de 6 kriterierna för pediatrik ACR, ≥ 2 aktiva leder, och förbättring av > 30 % i inte fler än 1 av de 6 kriterierna. Efter 32 veckor eller vid sjukdomsförsämring kunde patienterna enrolleras in till den öppna förlängningsfasen (tabell 12).

Tabell 12
pedACR 30-svar i JIA-studien

stratum	MTX		utan MTX	
fas				
OL-LI 16 veckor				
ped ACR 30-svar (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
effekt				
dubbelblind 32 veckor	adalimumab/MTX (N = 38)	placebo/MTX (N = 37)	adalimumab (N = 30)	placebo (N = 28)
sjukdomsförsämring i slutet av vecka 32 ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
mediantid för sjukdomsförsämring	>32 veckor	20 veckor	>32 veckor	14 veckor

^a ped ACR 30/50/70-svar vecka 48 var signifikant högre än de placebobehandlade patienterna

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Bland de som svarade på behandlingen vecka 16 (n=144), kvarstod de pediatrika ACR-svaren (ACR 30/50/70/90) i upp till sex år i OLE-fasen hos patienter som fick adalimumab genom hela studien. Totalt 19 patienter av vilka 11 var i åldersgrupp 4-12 år vid baslinjen och 8 av dem var i åldersgrupp 13-17 år vid baslinjen, behandlades 6 år eller längre.

Det totala behandlingssvaret var generellt bättre och färre patienter utvecklade antikroppar då de behandlades med kombinationen adalimumab och MTX jämfört med adalimumab enbart. Då man tar dessa resultat under övervägande rekommenderas att adalimumab används i kombination med MTX och för användning som monoterapi hos de patienter där MTX-användning är olämpligt (se avsnitt 4.2).

pJIA II

Säkerhet och effekt av adalimumab utvärderades i en öppen multicenter studie hos 32 barn (2–<4 år eller 4 år och uppåt med vikten <15 kg) med måttlig till allvarlig, pågående polyartikulär JIA. Patienterna fick 24 mg/m² kroppsytarea (BSA) av adalimumab upp till maximalt 20 mg varannan vecka som en singeldos via subkutan injektion under minst 24 veckor. Under studien så använde de flesta patienterna samtidigt MTX, ett fåtal rapporterade att de använde kortikosteroider eller NSAIDs.

Vid vecka 12 och vecka 24, så var PedACR 30 svaret 93,5 % respektive 90,0 %, då observerad data användes. Proportionen av patienter med PedACR50/70/90 vid vecka 12 och vecka 24 var 90,3 %/61,3 %/38,7 % respektive 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Bland de som svarade (pediatric ACR 30) vid vecka 24 (n=27 av 30 patienter), bibehölls de pediatrika ACR 30 svaren i upp till 60 veckor under OLE fasen hos patienter som fick adalimumab under hela den perioden. Sammantaget behandlades 20 patienter under 60 veckor eller längre.

Entesitrelaterad artrit

Säkerhet och effekt av adalimumab utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind studie hos 46 pediatrika patienter (6-17 år) med måttlig entesitrelaterad artrit. Patienter randomiserades till att antingen få 24 mg/m² kroppsytarea av adalimumab upp till maximalt 40 mg, eller placebo, varannan vecka i 12 veckor. Den dubbelblindade perioden följdes av en öppen period där patienter fick 24 mg/m² kroppsytarea av adalimumab upp till maximalt 40 mg varannan vecka subkutant i upp till ytterligare 192 veckor. Primära endpoint var den procentuella förändringen från baslinjen till vecka 12 av antalet aktiva leder med artrit (svullnad som inte beror på deformitet eller leder med inskränkt rörlighet plus smärta och/eller ömhet), vilket uppnåddes med genomsnittlig procentuell minskning på -62,6 % (median för procentuell förändring -88,9 %) hos patienter i adalimumab-gruppen jämfört med -11,6 % (median för procentuell förändring -50,0 %) hos patienterna i placebogruppen. Förbättring i antalet aktiva leder med artrit bibehölls under den öppna perioden till och med vecka 156 för de 26 av 31 (84 %) patienter i adalimumab-gruppen som stannade kvar i studien. Även om det inte var statistiskt signifikant, visade majoriteten av patienterna klinisk förbättring i sekundära endpoints såsom antalet entesititer, antalet ömma leder, antalet svullna leder, pediatrik ACR 50-svar och pediatrik ACR 70- svar.

Axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit (AS)

Adalimumab, 40 mg varannan vecka, prövades på 393 patienter i två randomiserade, 24-veckors dubbelblinda, placebokontrollerade studier på patienter med aktiv ankyloserande spondylit (medelvärde vid baslinjen för sjukdomens aktivitets-score [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 6,3 i alla grupper) som hade ett otillräckligt svar på konventionell behandling. Sju patienter (20,1 %) behandlades samtidigt med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel och 37 (9,4 %) patienter med glukokortikoider. Den blindade perioden följdes av en period med öppen behandling, under vilken patienterna fick adalimumab 40 mg subkutant varannan vecka under ytterligare upp till 28 veckor. Patienter (n=215; 54,7 %) som inte uppnådde ASAS 20 vid Vecka 12 eller 16 eller 20 fick "early escape" adalimumab 40 mg subkutant varannan vecka som öppen behandling, och behandlades fortsättningsvis som non-responders i de dubbelblinda statistiska analyserna.

I den större AS-studien I med 315 patienter, visade resultaten en statistiskt signifikant förbättring av tecken och symtom på ankyloserande spondylit hos patienter behandlade med adalimumab jämfört med placebo. Ett signifikant svar sågs tidigast vid Vecka 2 och bibehölls under 24 veckor (se tabell 13).

Tabell 13
effektsvar i placebokontrollerad AS-studie – studie I
minskning av tecken och symtom

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

***, ** statistiskt signifikant vid $p < 0,001$, $< 0,01$ för alla jämförelser mellan adalimumab och placebo vid vecka 2, 12 och 24

^a bedömningar i ankyloserande spondylit

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Adalimumab-behandlade patienter hade signifikant större förbättring vid vecka 12 i både SF36 och Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL), och förbättringen kvarstod till vecka 24.

Liknande trender (alla inte statistiskt signifikanta) sågs i den mindre, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade AS-studien II på 82 vuxna patienter med aktiv ankyloserande spondylit.

Axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS

Säkerhet och effekt av adalimumab utvärderades i tvårandomiserade, dubbelblinda placebokontrollerade studier hos patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit (nr-axSpA). Nr-axSpA studie I utvärderade patienter med aktiv nr-axSpA. Nr-axSpA studie II var en utsättningsstudie hos patienter med aktiv nr-axSpA som uppnådde remission under öppen behandling med adalimumab.

Nr-axSpA studie I

Adalimumab 40 mg varannan vecka utvärderades hos 185 patienter i nr-axSpA studie I, en randomiserad, 12-veckors dubbelblind, placebokontrollerad studie hos patienter med aktiv nr-axSpA (medelvärde baslinjen av sjukdomsaktivitet (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI) var 6,4 för patienter som behandlades med adalimumab och 6,5 för dem som fick placebo) och som ej hade svarat på eller var intoleranta mot ≥ 1 NSAID, eller hade en kontraindikation mot NSAID.

Trettio (18 %) patienter behandlades samtidigt med sjukdomsmodifierade antireumatiska läkemedel och 146 (79 %) av patienterna med NSAID vid baslinjen. Den dubbelblinda perioden följdes av en öppen period under vilken patienterna fick adalimumab 40 mg subkutant varannan vecka i upp till ytterligare 144 veckor. Resultaten vecka 12 visade statistiskt signifikanta förbättringar av tecken och symtom på aktiv nr-axSpA hos patienter behandlade med adalimumab jämfört med placebo (tabell 14).

Tabell 14
effektsvar i placebokontrollerade nr-axSpA studie I

dubbelblind svar vid vecka 12	placebo N=94	adalimumab N=91
ASAS ^a 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS partiell remission	5 %	16 %*
BASDAI ^b 50	15 %	35 %**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS inaktiv sjukdom	4 %	24 %***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MRI sakroiliakaleder ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI ryggrad ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Assessments of SpondyloArthritis International Society

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d genomsnittlig ändring från baslinjen

^e n=91 placebo och n=87 adalimumab

^f högkänsligt C-reaktivt protein (mg/L)

^g n=73 placebo och n=70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n=84 placebo och adalimumab

^j n=82 placebo och n=85 adalimumab

***, **, * statistiskt signifikant vid $p < 0,001$, $< 0,01$ respektive $< 0,05$, för alla jämförelser mellan adalimumab och placebo.

I den öppna förlängningsstudien bibehölls förbättringen av tecken och symtom med behandling med adalimumab till och med vecka 156.

Hämmande av inflammation

En signifikant förbättring av tecken på inflammation, uppmätt som hs-CRP och MRI av både sakroiliakaleder och ryggraden, bibehölls hos patienter som behandlats med adalimumab till och med vecka 156 och vecka 104, respektive.

Livskvalitet och fysisk funktion

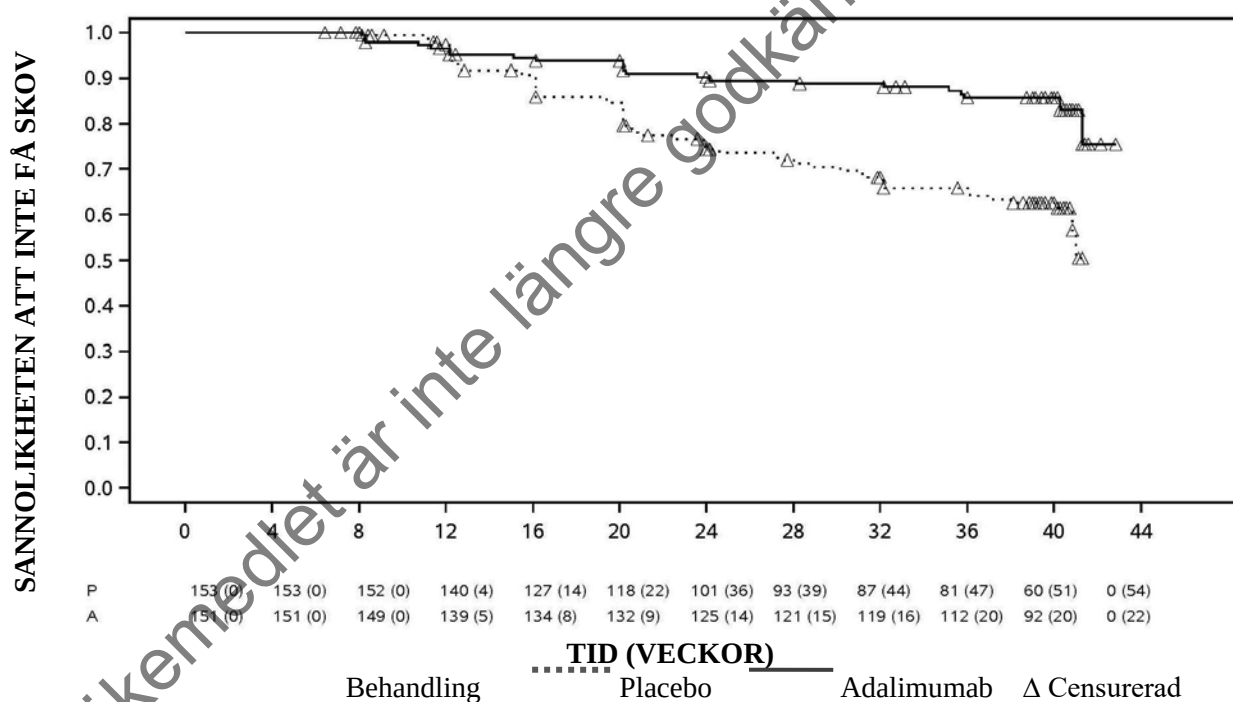
Hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion utvärderades genom att använda HAQ-S och SF-36 frågeformulär. Adalimumab visade statistiskt signifikanta förbättringar i HAQ-S totalvärde och SF-36 Physical Component Score (PCS) från baslinje till vecka 12 jämfört med placebo. Förbättring i hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion bibehölls under den öppna förlängningsstudien till och med vecka 156.

Nr-axSpA studie II

673 patienter med aktiv nr-axSpA (medelvärde vid baslinjen för sjukdomens aktivitets-score [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 7,0) som hade ett otillräckligt svar på ≥ 2 NSAIDs, en intolerans mot eller en kontraindikation mot NSAIDs, påbörjade den öppna perioden av nr-axSpA studie II under vilken de fick adalimumab 40 mg varannan vecka i 28 veckor. Dessa patienter hade också objektiva tecken på inflammation i sakroiliakaleden eller ryggraden på MR eller förhöjda hs-CRP-värden. Patienter som uppnådde bibehållen remission i minst 12 veckor ($N = 305$) ($ASDAS < 1,3$ vid veckorna 16, 20, 24 och 28) under den öppna perioden randomiserades sedan för att få antingen fortsatt behandling med adalimumab 40 mg varannan vecka ($N = 152$) eller placebo ($N = 153$) under ytterligare 40 veckor i en dubbelblind, placebokontrollerad period (total studieduration var 68 veckor). Patienter som fick ett skov under den dubbelblinda perioden fick rescue-behandling med adalimumab 40 mg varannan vecka i minst 12 veckor.

Den primära endpointen för effekt i studien var andelen patienter som inte fick något skov vid vecka 68 i studien. Skov definierades som $ASDAS \geq 2,1$ vid två på varandra följande besök med fyra veckors mellanrum. En större andel patienter som fick adalimumab hade inga försämringskov under den dubbelblinda perioden jämfört med de som fick placebo (70,4 % jämfört med 47,1 %, $p < 0,001$) (Figur 1).

Figur 1: Kaplan-Meier-kurva som summerar tid till skov i nr-axSpA studie II



OBS: P = placebo (antal i riskzonen(skov)); A = Adalimumab (antal i riskzonen(skov)).

Av de 68 patienter som fick ett skov i utsättningsgruppen fullföljde 65 patienter den 12 veckor långa rescue-behandlingen med adalimumab. Av dessa hade 37 (56,9 %) patienter återfått remission ($ASDAS < 1,3$) efter 12 veckor efter att man återupptagit den öppna behandlingen.

Vid vecka 68 uppvisade patienter som fått kontinuerlig behandling med adalimumab statistiskt signifikanta förbättringar av tecken och symtom på aktiv nr-axSpA jämfört med patienter i utsättningsgruppen under den dubbelblinda perioden av studien (tabell 15).

Tabell 15
Effektsvar i placebokontrollerade perioden i nr-axSpA studie II

dubbelblind Svar vid vecka 68	placebo N = 153	adalimumab N = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS ^{a,b} 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS ^a partiell remission	26,8 %	42,1 %**
ASDAS ^c inaktiv sjukdom	33,3 %	57,2 %***
Delvist skov ^d	64,1 %	40,8 %***

^a Assessment of SpondyloArthritis international Society

^b Baslinjen definieras som när den öppna perioden startades, när patienter har aktiv sjukdom.

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d Delvist skov definieras som ASDAS $\geq 1,3$ men $< 2,1$ vid två på varandra följande besök.

***, ** Statistiskt signifikant vid $p < 0,001$ respektive $< 0,01$, för alla jämförelser mellan adalimumab och placebo.

Psoriasisartrit

Administrering av 40 mg adalimumab varannan vecka till patienter med måttlig till svår aktiv psoriasisartrit studerades i två placebo-kontrollerade studier, PsA-studier I och II. I PsA-studie I behandlades 313 vuxna patienter med otillräckligt svar på behandling med icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel, av vilka cirka 50 % stod på metotrexat, under 24 veckor. PsA-studie II behandlade 100 patienter med otillräckligt svar på behandling med DMARD under 12 veckor. När båda studierna hade avslutats, påbörjade 383 patienter den öppna förlängningsstudien, där 40 mg adalimumab administrerades varannan vecka.

P g a det låga antalet studerade patienter finns det inte tillräckligt med bevis för adalimumabs effekt på patienter med ankyloserande spondylit-liknande psoriasisartropati.

Tabell 16
ACR-svar i placebo-kontrollerade psoriasisartrit-studier
(% av patienter)

	PsA-studie I		PsA-studie II	
svar	placebo n=162	adalimumab n=151	placebo n=49	adalimumab n=51
ACR 20				
vecka 12	14 %	58 %***	16 %	39 %*
vecka 24	15 %	57 %***	N/A	N/A
ACR 50				
vecka 12	4 %	36 %***	2 %	25 %***
vecka 24	6 %	39 %***	N/A	N/A
ACR 70				
vecka 12	1 %	20 %***	0%	14 %*
vecka 24	1 %	23 %***	N/A	N/A

*** $p < 0,001$ för alla jämförelser mellan adalimumab och placebo

* $p < 0,05$ för alla jämförelser mellan adalimumab och placebo

N/A ej tillämbart

ACR-resultaten i PsA-studie I var likvärdiga med och utan samtidig metotrexatbehandling. ACR-svaren bibehölls i den öppna förlängningsstudien i upp till och med 136 veckor.

Radiografiska förändringar utvärderades i psoriasisartrit-studierna. Röntgenundersökning av händer, handleder och fötter gjordes vid baslinje och vecka 24 under den dubbelblinda perioden då patienterna fick adalimumab eller placebo och vid vecka 48 då alla patienterna fick adalimumab under den öppna delen av studien. En modifierad Total Sharp Score (mTSS) användes, som inkluderade distala interfalangeala leder (d.v.s. inte identisk med TSS som används för reumatoid artrit).

Behandling med adalimumab reducerade progressionshastigheten av perifera ledsador jämfört med placebobehandling uppmätt som förändring från baslinjen i mTSS (medel $\pm$ SD) $0,8 \pm 2,5$ i placebogruppen (vid vecka 24) jämfört med $0,0 \pm 1,9$; $p < 0,001$) i adalimumab-gruppen (vid vecka 48).

Hos adalimumab-behandlade patienter utan radiografisk progression från baslinje till vecka 48 (n=102), sågs fortfarande ingen radiografisk progression hos 84 % fram till och med behandlingsvecka 144.

Adalimumab-behandlade patienter uppvisade statistiskt signifikanta förbättringar i fysisk funktion som mättes med HAQ och Short Form Health Survey (SF 36) jämfört med placebo vid vecka 24. Förbättrad fysisk funktion bibehölls i den öppna förlängningsstudien fram till och med vecka 136.

Psoriasis

Adalimumabs säkerhet och effekt studerades hos vuxna patienter med kronisk plackpsoriasis (≥ 10 % BSA = Body Surface Area engagemang och Psoriasis Area och Severity Index (PASI) ≥ 12 eller ≥ 10) som var aktuella för systembehandling eller ljusbehandling i randomiserade, dubbelblinda studier. Av de patienter som påbörjade psoriasis-studie I och II hade 73 % tidigare fått systembehandling eller ljusbehandling. Adalimumabs säkerhet och effekt studerades även hos vuxna patienter med måttlig till svår kronisk plackpsoriasis med samtidig hand- och/eller fotpsoriasis som var aktuella för systembehandling i en randomiserad dubbel-blindad studie (psoriasisstudie III).

Psoriasis-studie I (REVEAL) med utvärdering av 1212 patienter inom tre behandlingsperioder. I period A, fick patienter placebo eller adalimumab med en startdos av 80 mg följt av 40 mg varannan vecka som påbörjades en vecka efter startdosen. Efter 16 veckors behandling fick de patienter som uppnådde minst PASI 75 (förbättring av PASI med minst 75 % jämfört med baslinje/utgångsvärdet), gå in i period B och fick "öppen label-behandling" med 40 mg adalimumab varannan vecka. Patienter som bibehöll $\geq$ PASI 75 vid vecka 33 och som ursprungligen randomiserades till aktiv behandling i period A, rerandomiserades i period C till 40 mg adalimumab varannan vecka eller placebo i ytterligare 19 veckor. För alla behandlingsgrupper var medelvärde på baslinjen PASI 18,9 och värdet på baslinjen för PGA varierade från "måttlig" (53 % av de inkluderade patienterna) till "svår" (41 %) till "mycket svår" (6 %).

Psoriasis-studie II (CHAMPION) jämförde säkerhet och effekt av adalimumab jämfört med metotrexat (MTX) och placebo hos 271 patienter. Patienter fick placebo eller en startdos av MTX 7,5 mg följt av dosökningar fram till vecka 12, upp till en maxdos på 25 mg eller en startdos på 80 mg adalimumab följt av 40 mg varannan vecka (påbörjas en vecka efter startdosen) i 16 veckor. Det finns inga data som jämför adalimumab och MTX efter 16 veckors behandling. Patienter som får MTX och som uppnådde ett $\geq$ PASI 50 svar vid vecka 8 och/eller 12 fick inga ytterligare doshöjningar. För alla behandlingsgrupper var medelvärde på baslinjen PASI 19,7 och värdet på baslinjen Physician's Global Assessment (PGA) varierade från "mild" (<1 %) till "måttlig" (48 %) till "svår" (46 %) till "mycket svår" (6 %).

Patienter som deltog i alla fas II och fas III psoriasisstudier kunde enrollera till en öppen förlängningsstudie, där adalimumab gavs i minst ytterligare 108 veckor.

I psoriasis-studie I och II var en primär endpoint andelen patienter som uppnådde ett PASI 75 svar från baslinje vid vecka 16 (se tabell 17 och 18).

Tabell 17
Ps studie I (REVEAL) med effektresultat vid 16 veckor

	placebo N=398 n (%)	adalimumab 40 mg varannan vecka N=814 n (%)
≥PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: utläkt/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a procent av patienter som uppnår PASI75 beräknades som en centrum justerad frekvens

^b p<0,001, adalimumab jämfört med placebo

Tabell 18
Ps-studie II (CHAMPION) med effektresultat vid 16 veckor

	placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	adalimumab 40 mg varannan vecka N=108 n (%)
≥PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	48 (44,4) ^{c, d}
PGA: utläkt/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a p<0,001 adalimumab jämfört med placebo

^b p<0,001 adalimumab jämfört med metotrexat

^c p<0,01 adalimumab jämfört med placebo

^d p<0,05 adalimumab jämfört med metotrexat

I psoriasis-studie I, upplevde 28 % av patienterna som hade PASI 75 och som randomiserades om till placebo vecka 33 "förlust av adekvat svar" jämfört med 5 % som fortsatte med adalimumab, p<0,001, (PASI poäng efter vecka 33 och framåt eller före vecka 52 som resulterade i ett <PASI 50 jämfört med baslinjen med minst 6 poängs ökning i PASI jämfört med vecka 33). Av de patienter som inte längre svarade efter re-randomisering till placebo och som sedan påbörjade en öppen förlängningsstudie, återfick 38 % (25/66) och 55 % (36/66) PASI 75 efter 12 respektive 24 veckor efter återinsatt behandling.

Totalt 223 patienter som hade ett PASI 75-svar vid vecka 16 och vecka 33 fick kontinuerlig adalimumab-behandling i 52 veckor i psoriasis-studie I och fortsatte med adalimumab i den öppna förlängningsstudien. Terapisvar med PASI 75 och PGA med värdena "utläkt" eller "minimal", hos dessa patienter var 74,7 % respektive 59,0 % efter ytterligare 108 veckor av öppen behandling (totalt 160 veckor). I en analys där alla patienter som lämnade studien på grund av biverkningar eller brist på effekt, eller som dos-ökade, räknades som non-responders, var PASI 75-svar och PGA-värde "utläkt" eller "minimal" hos dessa patienter 69,6 % respektive 55,7 % efter ytterligare 108 veckor av öppen behandling (totalt 160 veckor).

Totalt 347 stabila responders deltog i en utsättnings- och återbehandlingsutvärdering i en öppen förlängningsstudie. Under utsättningsperioden kom symtom på psoriasis succesivt tillbaka med en mediantid till återfall (försämring till PGA-värde "måttlig" eller "sämre") på ungefär 5 månader. Ingen av dessa patienter upplevde rebound under utsättningsperioden. Totalt 76,5 % (218/285) av patienterna som gick in i återbehandlingsperioden hade ett PGA-värde på "utläkt" eller "minimal" efter 16 veckors återbehandling, oavsett om de hade haft återfall under behandlingsuppehållet eller ej (69,1 % [123/178] och 88,8 % [95/107] för patienter som fick återfall respektive de som inte fick återfall under utsättningsperioden.) Biverkningsprofilen under återbehandling liknade den som sågs innan utsättandet.

Signifikant förbättring vid vecka 16 från baslinje jämfört med placebo (studie I och II) och MTX (studie II) visades med DLQI (Dermatology Life Quality Index). I studie I var den sammanräknade förbättringen av den fysiska och mentala komponenten av SF-36 också signifikant jämfört med placebo.

I en öppen förlängningsstudie för patienter som ökade dosen från 40 mg varannan vecka till 40 mg varje vecka, beroende på ett PASI svar under 50 %, uppnådde 26,4 % (92/349) och 37,8 % (132/349) av patienterna PASI 75 respons vid vecka 12 respektive vecka 24.

Psoriasis-studie III (REACH) jämförde adalimumabs säkerhet och effekt med placebo hos 72 patienter med måttlig till svår kronisk plackpsoriasis och hand- och/eller fotpsoriasis. Patienterna fick placebo eller en startdos av adalimumab på 80 mg följt av 40 mg varannan vecka som påbörjades en vecka efter startdosen, i 16 veckor. Vid vecka 16 hade en större, statistiskt signifikant, grupp av patienter som fått adalimumab nått ett PGA-värde på "utläkt" eller "minimal" för händer och/eller fötter jämfört med patienter som fått placebo (30,6 % vs 4,3 %, respektive [P=0,014]).

Psoriasis-studie IV jämförde effekt och säkerhet av adalimumab jämfört med placebo hos 217 vuxna patienter med måttlig till svår nagelpsoriasis. Patienterna fick en startdos av 80 mg adalimumab följt av 40 mg varannan vecka (med start en vecka efter startdosen) eller placebo under 26 veckor följt av en öppen förlängningsstudie med adalimumab-behandling i ytterligare 26 veckor. För bedömning av graden av nagelpsoriasis användes Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) och Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (se tabell 19). Adalimumab visade på en fördelaktig behandlingseffekt hos patienter med nagelpsoriasis med olika grad av hudinvolvering (BSA ≥ 10 % (60 % av patienterna) och BSA < 10 % och ≥ 5 % (40 % av patienterna)).

Tabell 19
Ps-studie IV effektergebnat vid 16, 26 och 52 veckor

endpoint	vecka 16 placebokontrollerad		vecka 26 placebokontrollerad		vecka 52 öppen förlängnings-studie
	placebo N=108	adalimu mab 40 mg varannan vecka N=109	placebo N=108	adalimum ab 40 mg varannan vecka N=109	adalimumab 40 mg varannan vecka N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F utläkt/minimal och ≥ 2 -gradig förbättring (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
procentuell skillnad i total fingernagel NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

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

Adalimumab-behandlade patienter visade statistiskt signifikant förbättring i DLQI vid vecka 26 jämfört med placebo.

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

Effekten hos adalimumab utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad studie med 114 pediatrika patienter från 4 års ålder med svår kronisk plackpsoriasis (definierad som $\text{PGA} \geq 4$ eller $> 20\%$ BSA-engagemang eller $> 10\%$ BSA-engagemang med mycket tjocka lesioner eller $\text{PASI} \geq 20$ eller ≥ 10 med kliniskt relevant involvering av ansiktet, genitalierna eller händer/fötter) som inte kontrollerats tillfredställande med topikal behandling och solbehandling eller ljusbehandling.

Patienter fick adalimumab 0,8 mg/kg varannan vecka (upp till 40 mg), 0,4 mg/kg varannan vecka (upp till 20 mg) eller metotrexat 0,1-0,4 mg/kg varje vecka (upp till 25 mg). Vid vecka 16 hade patienter som randomiserats till adalimumab 0,8 mg/kg haft en större positiv klinisk respons ($\text{PASI } 75$) än de som randomiserats till 0,4 mg/kg varannan vecka eller metotrexat (se tabell 20).

Tabell 20
effektresultat för pediatrika patienter med plackpsoriasis vid vecka 16

	MTX ^a N=37	adalimumab 0,8 mg/kg varannan vecka N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: utläkt/minimal ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = metotrexat

^b $P = 0,027$; adalimumab 0,8 mg/kg jämfört med MTX

^c $P = 0,083$; adalimumab 0,8 mg/kg jämfört med MTX

För patienter som uppnådde PASI 75 och PGA "utläkt" eller "minimal" stoppades behandlingen i upp till 36 veckor och patienterna monitorerades för sjukdomsåterfall (förvärrande av PGA med åtminstone 2 grader). Patienterna återinsattes sedan på adalimumab 0,8 mg/kg varannan vecka i ytterligare 16 veckor och effektresultaten var liknande den tidigare dubbelblindade perioden; PASI 75-svar på 78,9 % (15 av 19 patienter) och PGA "utläkt" eller "minimal" på 52,6 % (10 av 19 patienter).

I den öppna förlängningen av studien kvarstod responsen PASI 75 och PGA "utläkt" eller "minimal" i upp till 52 veckor utan någon ytterligare påverkan av säkerhetsprofilen.

Hidradenitis suppurativa

Adalimumabs säkerhet och effekt utvärderades i randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade studier och i en öppen förlängningstudie hos vuxna patienter med måttlig till svår hidradenitis suppurativa (HS) som var intoleranta mot, hade en kontraindikation mot eller otillräcklig svar efter en minst 3 månader lång behandling med systemisk antibiotika. Patienterna i HS-I och HS-II hade Hurely Stage II eller III med minst 3 abscesser eller inflammerade noduli.

I studie HS-I (PIONEER I) utvärderades 307 patienter under 2 behandlingsperioder. I period A fick patienter placebo eller adalimumab med en startdos på 160 mg vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2 och 40 mg varje vecka från vecka 4 till vecka 11. Samtidig behandling med antibiotika var inte tillåtet under studien. Efter 12 veckors behandling re-randomiserades patienter som fått adalimumab i period A in i period B till 1 av 3 behandlingsgrupper (adalimumab 40 mg varje vecka, adalimumab 40 mg varannan vecka eller placebo från vecka 12 till vecka 35). Patienter som hade randomiserats till placebo i period A fick adalimumab 40 mg varje vecka i period B.

I studie HS-II (PIONEER II) utvärderades 326 patienter under 2 behandlingsperioder. I period A fick patienter placebo eller adalimumab med en startdos på 160 mg vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2 och 40 mg varje vecka från vecka 4 till vecka 11. 19,3 % av patienterna hade fortsatt basbehandling med oral antibiotika under studien. Efter 12 veckors behandling re-randomiserades patienter som fått adalimumab i period A in i period B till 1 av 3 behandlingsgrupper (adalimumab 40 mg varje vecka, adalimumab 40 mg varannan vecka eller placebo från vecka 12 till

vecka 35). Patienter som randomiserats till placebo i period A fick placebo i period B.

Patienter som deltog i studierna HS-I och HS-II var aktuella för att delta i en öppen förlängningsstudie där adalimumab 40 mg administrerades varje vecka. Den genomsnittliga exponeringen för alla adalimumab-populationer var 762 dagar. Under alla 3 studier använde patienter topikala antiseptiska medel dagligen.

Klinisk respons

Minskning av inflammerade lesioner och prevention av försämring av abscesser och vätskande fistlar utvärderades med Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR; åtminstone 50 % minskning av totalt antal abscesser och inflammerade noduli utan ökning av antal abscesser och av antal vätskande fistlar jämfört med baslinjen). Minskning av HS-relaterad hudsmärta utvärderades med en numerisk graderingsskala (Numeric Rating Scale) hos patienter som gick in i studien med en baslinje på 3 eller högre på en 11-gradig skala.

Vid vecka 12 hade en signifikant högre andel av patienterna som behandlats med adalimumab jämfört med placebo uppnått HiSCR. Vid vecka 12 hade en signifikant högre andel av patienterna i studie HS-II upplevt en klinisk relevant minskning av HS-relaterad hudsmärta (se tabell 21). Patienter som behandlats med adalimumab hade en signifikant lägre risk för försämring av sjukdomen under den initiala behandlingsperioden på 12 veckor.

Tabell 21
effektresultat vid 12 veckor, HS-studie I och II

	HS-studie I		HS-studie II	
	placebo	adalimumab 40 mg varje vecka	placebo	adalimumab 40 mg varje vecka
Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
≥ 30 % minskning i hudsmärta ^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 jämfört med placebo

^a hos alla randomiserade patienter

^b hos patienter med en baslinje för HS-relaterad hudsmärta som var ≥ 3 baserat på den numeriska graderingsskalan (Numeric Rating Scale) 0-10; 0 = ingen hudsmärta, 10 = obeskrivlig

Behandling med adalimumab 40 mg varje vecka minskade signifikant risken för försämring av abscesser och vätskande fistlar. Under de första 12 veckorna av studierna HS-I och HS-II upplevde ungefär dubbelt så många patienter i placebogrupperna, jämfört med adalimumab-gruppen, ett försämring av abscesser (23,0 % respektive 11,4 %) och vätskande fistlar (30,0 % respektive 13,9 %).

Större förbättringar vid vecka 12 från baslinjen jämfört med placebo uppvisades i den hudspecifika hälsorelaterade livskvaliteten mätt med Dermatology Life Quality Index (DLQI; studierna HS-I och HS-II), patient global satisfaction med medicinsk behandling som uppmätts via Treatment Satisfaction Questionnaire (TSQM; studierna HS-I och HS-II), och fysisk hälsa enligt physical component summary score SF-36 (studie HS-I).

Hos patienter som åtminstone delvis svarat på adalimumab 40 mg varje vecka vid vecka 12, uppnådde fler patienter HiSCR vid vecka 36 om behandling med adalimumab varje vecka fortsatte jämfört med patienter vars dosering reducerades till varannan vecka eller hos patienter där behandlingen avbröts (se

tabell 22).

Tabell 22
andel patienterna som uppnått HiSCRb vid vecka 24 och 36 efter ändrad behandling från
adalimumab varje vecka vid vecka 12

	placebo (avbruten behandling) N = 73	adalimumab 40 mg varannan vecka N = 70	adalimumab 40 mg varje vecka N = 70
vecka 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
vecka 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

^a patienter som åtminstone delvis svarat på adalimumab 40 mg varje vecka efter 12 veckors behandling

^b patienter som uppfyllt protokollspecifika kriterier för uteblivet svar eller inte uppvisat någon förbättring var tvungna att uteslutas från studien och räknades som icke-responders.

Hos patienter som delvis svarat vid vecka 12, och som behandlats kontinuerligt med adalimumab varje vecka, var HiSCR 64,3 % vid vecka 48 och 65,1 % vid vecka 96. Långtidsbehandling med adalimumab 40 mg varje vecka i 96 veckor visade inga nya säkerhetsrisker.

Hos patienter i studierna HS-I och HS-II där behandling med adalimumab avbröts vid vecka 12 var HiSCR vid vecka 12 efter återinsättning av adalimumab 40 mg varje vecka tillbaka vid liknande nivåer som innan behandlingen avbröts (56,0 %).

Ungdomar med hidradenitis suppurativa

Det finns inga kliniska studier med adalimumab hos ungdomar med HS. Effekten av adalimumab för behandling av ungdomar med HS predikteras baserat på den påvisade effekten samt sambandet mellan exponering och behandlingssvar hos vuxna HS-patienter och sannolikheten att sjukdomsprogression, patofysiologi och läkemedelseffekt är väsentligen lik den hos vuxna vid samma exponeringsnivå. Säkerheten för den rekommenderade adalimumabdoseringen hos ungdomar med HS är baserad på säkerhetsprofilen för adalimumab för både vuxen- och barn-indikationerna vid liknande eller mer frekvent dosering (se avsnitt 5.2).

Crohns sjukdom

Säkerhet och effekt av adalimumab utvärderades hos över 1500 patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom (Crohns sjukdom aktivitets index (CDAI) ≥ 220 och ≤ 450) i randomiserade, dubbelblinda, placebo-kontrollerade studier. Samtidig behandling med stabila doser av aminosalicylater, kortikosteroider och/eller immunomodulerande medel tilläts och 80 % av patienterna fortsatte med minst ett utav dessa läkemedel.

Induktion av klinisk remission (definierad som CDAI < 150) utvärderades i två studier, CD-studie I (CLASSIC I) och CD-studie II (GAIN). I CD-studie I randomiserades 299 TNF-antagonist naiva patienter till en av fyra behandlingsgrupper; placebo vid vecka 0 och 2, 160 mg adalimumab vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2, 80 mg vid vecka 0 och 40 mg vid vecka 2, och 40 mg vid vecka 0 och 20 mg vid vecka 2. I CD-studie II randomiserades 325 patienter som hade slutat svara på behandling med eller var intoleranta mot infliximab till behandling med antingen 160 mg adalimumab vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2 eller placebo vid veckorna 0 och 2. De primära patienter som inte svarade primärt uteslöts från studierna och därför utvärderades dessa patienter inte ytterligare.

Bibehållande av klinisk remission utvärderades i CD-studie III (CHARM). I CD-studie III fick 854 patienter öppen behandling med 80 mg vid vecka 0 och 40 mg vid vecka 2. Vid vecka 4 randomiserades patienterna till 40 mg varannan vecka, 40 mg varje vecka eller placebo med en total studielängd av 56 veckor. Patienter med klinisk respons (sänkning i CDAI ≥ 70) vid vecka 4 stratifierades och analyserades separat från de som inte hade svarat kliniskt vid vecka 4. Nedtrappning av kortikosteroider tilläts efter vecka 8.

CD-studie I och CD-studie II induktion av remission och behandlingssvar visas i tabell 23.

Tabell 23
induktion av klinisk remission och svar
(% av patienter)

	CD-studie I: infliximab-naiva patienter			CD-studie II: infliximab-erfarna patienter	
	placebo N = 74	adalimumab 80/40 mg N = 75	adalimumab 160/80 mg N = 76	placebo N = 166	adalimumab 160/80 mg N = 159
vecka 4					
klinisk remission	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
klinisk respons (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Alla p-värden är parvisa jämförelser mellan proportionen för adalimumab jämfört med placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

Liknande remissionsnivåer sågs för induktionsregimerna 160/80 mg och 80/40 mg vid vecka 8 och biverkningar sågs oftare i 160/80 mg-gruppen.

Vid vecka 4 i CD-studie III hade 58 % (499/854) av patienterna svarat kliniskt och utvärderades i den primära analysen. Av de som hade svarat kliniskt vid vecka 4 hade 48 % tidigare exponerats för annan TNF-antagonist. Längden på remission och behandlingssvar presenteras i tabell 24. Resultat avseende klinisk remission var relativt konstant oberoende av tidigare TNF antagonistexponering.

Sjukdomsrelaterad sjukhusinläggning och kirurgiska ingrepp var signifikant lägre hos adalimumab-patienter jämfört med placebo vid vecka 56.

Tabell 24
längden på klinisk remission och svar
(% av patienter)

	placebo	40 mg adalimumab	40 mg adalimumab
vecka 26	N = 170	N = 172	N = 157
klinisk remission	17 %	40 %*	47 %*
klinisk respons (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
patienter i steroid-fri remission i ≥ 90 dagar ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
vecka 56	N = 170	N = 172	N = 157
klinisk remission	12 %	36 %*	41 %*
klinisk respons (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
patienter i steroidfri remission i ≥ 90 dagar ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p < 0,001 för adalimumab jämfört med placebo i parvisa jämförelser av proportioner

** p < 0,02 för adalimumab jämfört med placebo i parvisa jämförelser av proportioner

^a av dem som fick kortikosteroider vid baslinje

Av de patienter som inte hade svarat vid vecka 4, hade 43 % av adalimumab-behandlade patienter svarat vid vecka 12 jämfört med 30 % av placebobehandlade patienter. Dessa resultat talar för att vissa patienter som inte har svarat vid vecka 4 kan ha nytta av behandling fram till vecka 12. Behandling som fortsätter efter vecka 12 resulterade inte i någon märkbar förhöjd svarsfrekvens (se avsnitt 4.2).

117/276 patienter från CD-studie I och 272/777 patienter från CD-studierna II och III följdes genom minst 3 års öppen adalimumab-behandling. 88 respektive 189 patienter fortsatte att vara i remission. En klinisk respons (CR-100) bibehölls hos 102 respektive 233 patienter.

Livskvalitet

I CD-studie I och II, uppnåddes signifikant förbättring i totalpoäng i det sjukdomsspecifika frågeformuläret för inflammatoriska tarmsjukdomar (IBDQ) vid vecka 4 hos patienter som randomiserats till adalimumab 80/40 mg och 160/80 mg jämfört med placebo och sågs vid vecka 26 och 56 i CD-studie III liksom i de adalimumab-behandlade grupperna jämfört med placebogruppen.

Pediatrika patienter med Crohns sjukdom

Adalimumab utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind klinisk prövning utformad för att utvärdera effekt och säkerhet av induktions- och underhållsbehandling med doser beroende av kroppsvikt (< 40 kg eller ≥ 40 kg) hos 192 pediatrika patienter i åldern mellan 6 och 17 år med måttlig till svår Crohns sjukdom (CD) definierad som Pediatrik Crohns sjukdoms Aktivitetsindex (PCDAI) score > 30. Patienter skulle ha fallerat på konventionell behandlingsterapi (inklusive en kortikosteroid och/eller en immunmodulator) för CD. Patienter kunde också ha slutat svara eller varit intoleranta mot infliximab.

Alla patienter fick öppen induktionsbehandling med dosering baserad på deras kroppsvikt vid baslinjen; 160 mg vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2 för patienter ≥ 40 kg och 80 mg och 40 mg vid respektive tillfälle för patienter < 40 kg.

Vid vecka 4 randomiserades patienterna 1:1 baserat på sin kroppsvikt vid denna tidpunkt till underhållsbehandling, antingen i lågdos eller standarddos, som visas i tabell 25.

Tabell 25
underhållsbehandling

patientvikt	lågdos	standarddos
< 40 kg	10 mg varannan vecka	20 mg varannan vecka
≥ 40 kg	20 mg varannan vecka	40 mg varannan vecka

Effektresultat

Den primära endpointen av studien var klinisk remission vid vecka 26, definierad som PCDAI score ≤ 10.

Klinisk remission och klinisk respons (definierad som en sänkning i PCDAI score med minst 15 punkter från baslinjen) presenteras i tabell 26. Diskontinuering av kortikosteroider eller immunomodulatorer presenteras i tabell 27.

Tabell 26
pediatrisk CD-studie
klinisk remission och svar PCDAI

	standarddos 40/ 20 mg varannan vecka N = 93	lågdos 20/10 mg varannan vecka N = 95	p värde*
vecka 26			
klinisk remission	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinisk respons	59,1 %	48,4 %	0,073
vecka 52			
klinisk remission	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinisk respons	41,9 %	28,4 %	0,038

* p värde för standarddos jämfört med lågdos.

Tabell 27
pediatrisk CD-studie
diskontinuering av kortikosteroider eller immunomodulatorer och fistelremission

	standarddos 40/20 mg varannan vecka	lågdos 20/10 mg varannan vecka	p-värde ¹
diskontinuering kortikosteroider	N = 33	N = 38	
vecka 26	84,8 %	65,8 %	0,066
vecka 52	69,7 %	60,5 %	0,420
diskontinuering av immunomodulatorer²	N = 60	N = 57	
vecka 52	30,0 %	29,8 %	0,983
fistelremission³	N = 15	N = 21	
vecka 26	46,7 %	38,1 %	0,608
vecka 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p värde för standarddos jämfört med lågdos.

² immunsupprimerande behandling kunde endast avbrytas vid eller efter vecka 26 av provaren om patienten ej nådde kriteriet för klinisk respons.

³ definierad som stängning av alla fistlar som var öppna vid baslinjen under minst 2 efterföljande besök post-baslinje.

Statistiskt signifikanta ökningar (förbättringar) från baslinje till vecka 26 och 52 i kroppsmasseindex och längdtillväxt observerades för båda behandlingsgrupperna.

Statistiskt signifikanta ökningar (förbättringar) från baslinje observerades hos båda behandlingsgrupperna för livskvalitet-parametrarna (inklusive IMPACT III).

Ett hundra patienter (n = 100) från den pediatrika CD-studien fortsatte in i en oblidad långtids-förlängningsstudie. Efter 5 år med adalimumabterapi var 74 % (37/50) av de kvarvarande 50 patienterna i studien fortfarande i klinisk remission, och 92 % (46/50) av patienterna visade fortfarande på klinisk respons enligt PCDAI.

Ulcerös kolit

Säkerheten och effekten för multipeldoser av adalimumab utvärderades hos vuxna patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit ("Mayo score" 6 till 12 med endoskopisk subscore 2 till 3) i randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier.

I studie UC-I, randomiserades 390 TNF-antagonistnaiva patienter till att få antingen placebo vecka 0 och 2, 160 mg adalimumab vecka 0 följt av 80 mg vecka 2 eller 80 mg vecka 0 följt av 40 mg vecka 2. Efter vecka 2 fick patienterna i de två grupperna med adalimumab 40 mg varannan vecka. Klinisk remission (definierad som "Mayo score" ≤ 2 utan någon subscore > 1) bedömdes vecka 8.

I studie UC-II fick 248 patienter 160 mg adalimumab vecka 0, 80 mg vecka 2 och 40 mg varannan vecka därefter och 246 patienter fick placebo. Kliniska resultat bedömdes med avseende på induktion av remission vid vecka 8 och bibehållen remission vid vecka 52.

Patienter som fått induktion med 160/80 mg adalimumab uppnådde statistiskt signifikant högre procentuell remission jämfört med placebo vid vecka 8 i studie UC-I (18 % respektive 9 %, $p = 0,031$) och studie UC-II (17 % respektive 9 %, $p = 0,019$). Bland dem som behandlades med adalimumab och som var i remission vid vecka 8 i studie UC-II var 21/41 (51%) i remission vid vecka 52.

Resultat från hela populationen i studie UC-II visas i tabell 28.

Tabell 28
svar, remission och mukosaläkning i studie UC-II
(% av patienter)

	placebo	adalimumab 40 mg varannan vecka	
vecka 52	N = 246	N = 248	klinisk remission med "Mayo score"
klinisk respons	18 %	30 %*	≤ 2 utan
linisk remission	9 %	17 %*	någon
mukosaläkning	15 %	25 %*	subscore
steroidfri remission i ≥ 90 dagar ^a	6 %	13 % *	> 1 ;
	(N = 140)	(N = 150)	klinisk
vecka 8 och 52			respons
bibehållet svar	12 %	24 %**	innebar en
bibehållen remission	4 %	8 %*	minskning
bestående mukosaläkning	11 %	19 %*	av Mayo score från

baslinjen med ≥ 3 och ≥ 30 % inklusive en minskning i "rectal bleeding subscore" [RBS] ≥ 1 eller en absolut RBS av 0 eller 1;

* $p < 0,05$ för adalimumab vs. placebo parvis jämförelse av andelar

** $p < 0,001$ för adalimumab vs. placebo parvis jämförelse av andelar

^a av dem som fick kortikosteroider vid baslinjen

Av de patienter som svarade vid vecka 8 hade 47 % svarat, 29 % var i remission, 41 % hade mukosaläkning och 20 % var i steroidfri remission i ≥ 90 dagar vid vecka 52.

Hos ungefär 40 % av patienterna i studie UC-II hade tidigare anti-TNF-behandling med infliximab misslyckats. Effekten med adalimumab hos dessa patienter var mindre jämfört med den hos anti-TNF-naïva patienter. Bland patienter för vilka tidigare anti-TNF-behandling hade misslyckats uppnåddes remission vecka 52 hos 3 % med placebo och hos 10 % med adalimumab.

Patienterna från studierna UC-I och UC-II hade möjlighet att fortsätta i en öppen förlängningsstudie under lång tid (UC-III). Efter 3 år av behandling med adalimumab fortsatte 75 % (301/402) att befinna sig i klinisk remission enligt partiell "Mayo score".

Sjukhusinläggningsfrekvens

Under 52 veckor för studierna UC-1 och UC-II observerades en lägre frekvens av generella sjukhusinläggningar och UC-relaterade sjukhusinläggningar för den adalimumabbehandlade behandlingsgruppen jämfört med placebogruppen. Siffran för generella sjukhusinläggningar i adalimumabgruppen var 0,18 per patientår jämfört med 0,26 per patientår i placebogruppen, och de korresponderande siffrorna för UC-relaterade sjukhusinläggningar var 0,12 per patientår jämfört med 0,22 per patientår.

Livskvalitet

I studie UC-II visade behandling med adalimumab på förbättring av resultatet av det sjukdomsspecifika frågeformuläret för inflammatoriska tarmsjukdomar (IBDQ).

Uveit

Adalimumabs säkerhet och effekt utvärderades hos vuxna patienter med icke-infektiös intermediär, bakre och panuveit, där patienter med isolerad främre uveit var exkluderade, i två randomiserade, dubbelmaskerade placebokontrollerade studier (UV I och II). Patienter fick placebo eller adalimumab som en startdos på 80 mg följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen. Samtidig behandling med ett icke-biologiskt immunosuppressivt läkemedel i stabila doser var tillåtet.

Studie UV I utvärderade 217 patienter med aktiv uveit trots behandling med kortikosteroider (prednison oralt vid doser på 10 till 60 mg/dag). Alla patienter fick en standardiserad 2-veckorsdos av prednison på 60 mg/dag vid studiestart följt av ett obligatoriskt nedtrappningsschema, med helt avbruten kortikosteroidbehandling vid vecka 15.

Studie UV II utvärderade 226 patienter med inaktiv uveit med behov av kronisk kortikosteroidbehandling (prednison oralt 10 till 35 mg/dag) vid baslinjen för att kontrollera deras sjukdom. Patienterna genomgick därefter ett obligatoriskt nedtrappningsschema, med helt avbruten kortikosteroidbehandling vid vecka 19.

Den primära endpointen för effekt i båda studierna var "tid till behandlingssvikt". Behandlingssvikt definierades genom ett multikomponent utfall baserat på inflammatoriska korioretinala och/eller inflammatoriska retinala vaskulära lesioner, gradering av inflammerade celler i främre kammaren (anterior chamber (AC) cell grade), gradering av grumlingar i glaskroppen (vitreous haze (VH) grade) och bäst korrigerad synskärpa (best corrected visual acuity (BCVA)).

Patienter som avslutade studie UV I och UV II fick fortsätta i en icke-kontrollerad förlängningsstudie med en planerad längd på 78 veckor. Patienter tilläts fortsätta med studieläkemedlet efter vecka 78 tills de hade tillgång till adalimumab

Klinisk respons

Resultaten från båda studierna demonstrerade en statistiskt signifikant minskning av risken för

behandlingssvikt hos patienter som behandlats med adalimumab jämfört med patienter som fått placebo (se tabell 29). Båda studierna demonstrerade en tidig och bibehållen effekt av adalimumab med avseende på frekvens av behandlingssvikt jämfört med placebo (se figur 2).

Tabell 29
tid till behandlingssvikt i studierna UV I och UV II

analys behandling	N	behandlingssvikt N (%)	tid till behandlingssvikt i median (månader)	HR ^a	CI 95 % för HR ^a	p-värde ^b
tid till behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 i studie UV I						
primär analys (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	<0,001
tid till behandlingssvikt vid eller efter vecka 2 i studie UV II						
primär analys (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

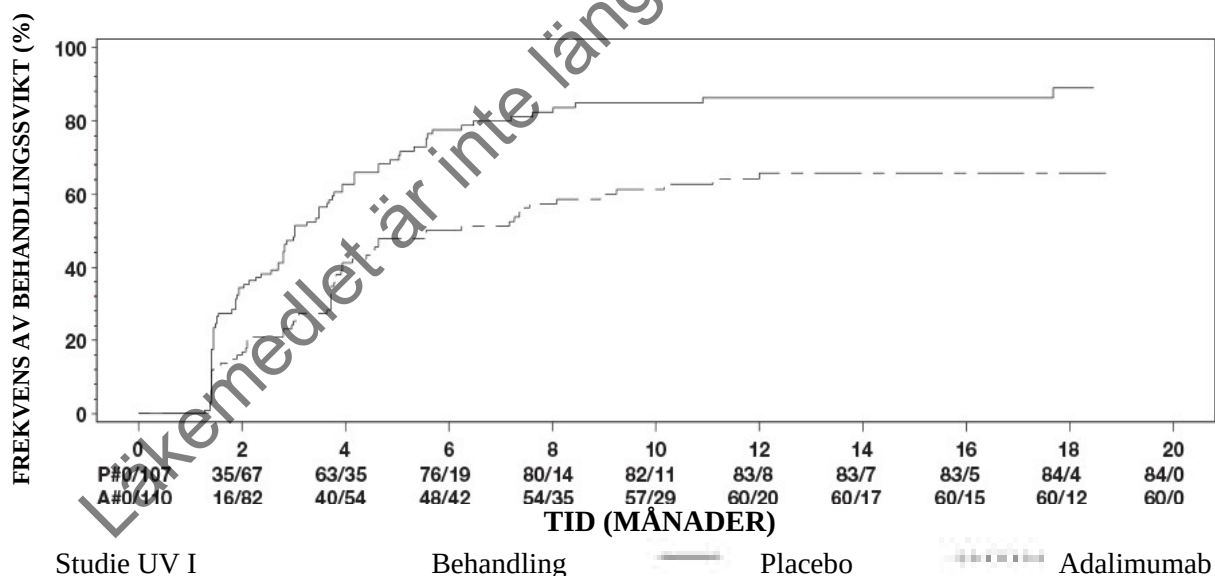
OBS: behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I), eller vid eller efter vecka 2 (studie UV II) räknades som en incident. Bortfall på grund av andra skäl än behandlingssvikt censurerades vid tidpunkten då bortfallet skedde.

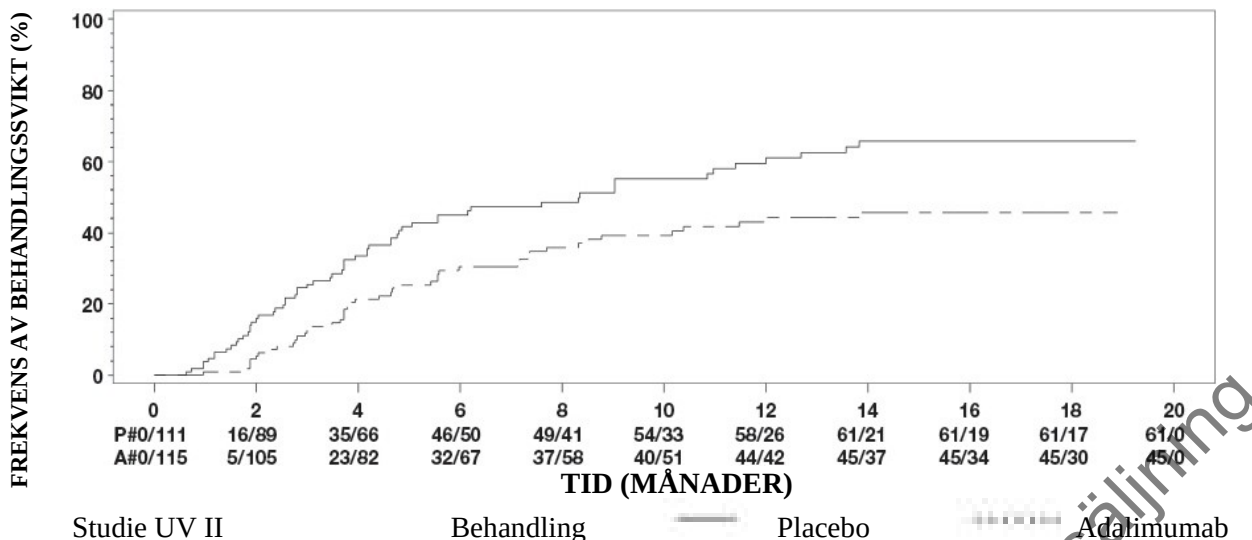
^a HR för adalimumab jämfört med placebo från proportionella hazard-regressioner med behandling som faktor.

^b Dubbelsidigt p-värde från log rank test.

^c NE = ej möjligt att utvärdera. Färre än hälften av patienterna i riskzonen var med om en incident.

Figur 2. Kaplan-Meier-kurvor som summerar tid till behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I) eller vecka 2 (studie UV II)





OBS: P# = Placebo (Antal incidenter/Antal i riskzonen); A# = Adalimumab (Antal incidenter/Antal i riskzonen)

I studie UV I observerades statistisk signifikant skillnad till adalimumabs fördel jämfört med placebo för varje komponent av behandlingssvikt. I studie UV II visades statistiskt signifikanta skillnader enbart för synskärpa, men de andra komponenterna var numeriskt till fördel för adalimumab.

Av de 424 patienter som inkluderades i den icke-kontrollerade förlängningsstudien av studierna UV I och UV II, bedömdes 60 patienter som olämpliga (t.ex. på grund av avvikelser eller på grund av sekundära komplikationer till diabetesretinopati på grund av kataraktkirurgi eller vitrektomi) och exkluderades från den primära effektanalysen. Av de 364 resterande patienterna, nådde 269 utvärderade patienter (74 %) 78 veckors öppen adalimumab-behandling. Baserat på observerade data, hade 216 (80,3 %) patienter en lågaktiv sjukdomsperiod (inga aktiva inflammatoriska lesioner, AC-celldgrad $\leq 0,5+$, VH grad $\leq 0,5+$) med en samtidig steroiddosis $\leq 7,5$ mg per dag och 178 (66,2 %) patienter hade en period med steroidfri lågaktiv sjukdom. BCVA förbättrades eller upprätthölls (< 5 bokstävers försämring) i 88,6 % av ögonen vid vecka 78. Data efter vecka 78 överensstämde generellt med dessa resultat men antalet deltagande patienter sjönk efter denna tidpunkt. Sammantaget, av de patienter som avbröt studien, var 18 % på grund av biverkningar och 8 % på grund av otillräckligt svar på adalimumab-behandlingen.

Livskvalitet

Patientrapporterade utfall med avseende på synrelaterade funktioner mättes i båda kliniska studierna, med hjälp av NEI VFQ-25. Adalimumab hade numerisk fördel för majoriteten av subscores med statistiskt signifikanta genomsnittliga skillnader för generell syn, okulär smärta, närsynthet, psykisk hälsa och totala scoren i studie UV I samt för generell syn och psykisk hälsa i studie UV II. Synrelaterade effekter var inte numeriskt till fördel för adalimumab gällande färgseende i studie UV I och färgseende, perifert seende och närsynthet i studie UV II.

Pediatrika patienter med uveit

Adalimumabs säkerhet och effekt utvärderades i en randomiserad, dubbelmaskerad, kontrollerad studie med 90 pediatrika patienter från 2 till < 18 års ålder med aktiv JIA-associerad icke-infektiös främre uveit och som inte svarat på minst 12 veckors behandling med metotrexat. Patienterna fick antingen placebo eller 20 mg adalimumab (vid < 30 kg) eller 40 mg adalimumab (vid ≥ 30 kg) varannan vecka i kombination med deras baslinjedosis av metotrexat.

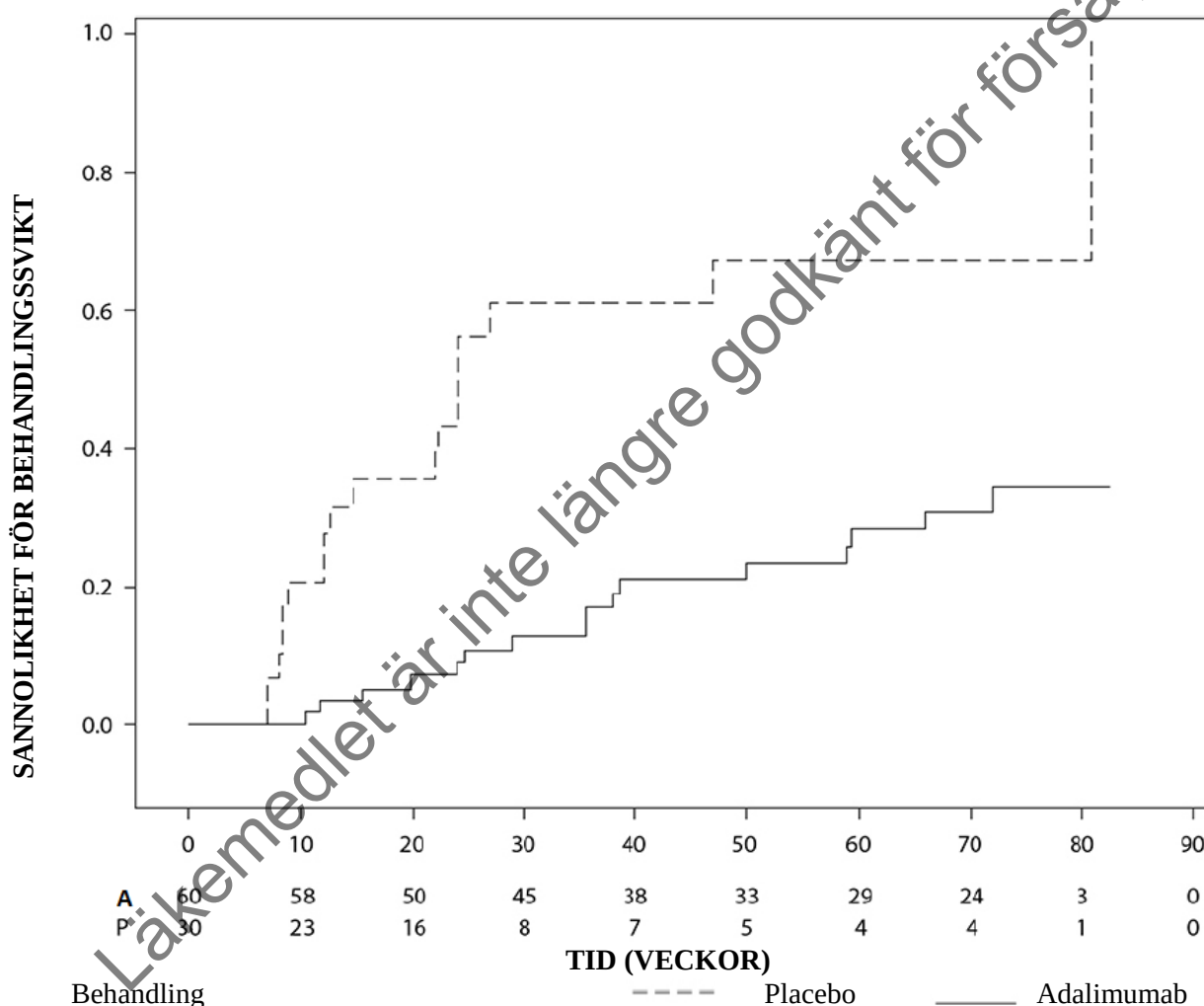
Den primära endpointen var "tid till behandlingssvikt". Kriterierna för behandlingssvikt var

försämring eller fortsatt oförbättrad okulär inflammation, delvis förbättring med utveckling av bibehållen okulär komorbiditet eller försämring av okulär komorbiditet, ej tillåten användning av samtidig medicinering och behandlingsuppehåll under en längre period.

Klinisk respons

Adalimumab fördröjde signifikant tiden till behandlingssvikt i jämförelse med placebo (se figur 3, $P < 0,0001$ från log rank test). Mediantiden till behandlingssvikt var 24,1 veckor för patienter som behandlades med placebo, medan mediantiden till behandlingssvikt för patienter som behandlades med adalimumab inte gick att fastställa eftersom mindre än hälften av dessa patienter uppvisade behandlingssvikt. Adalimumab minskade signifikant risken för behandlingssvikt med 75 % jämfört med placebo, vilket framgår av hazardkvoten ($HR = 0,25$ [95 % CI: 0,12; 0,49]).

Figur 3: Kaplan-Meier-kurvor som summerar tid till behandlingssvikt i studien på pediatrisk uveit



OBS: P = Placebo (antal i riskzonen); A = Adalimumab (antal i riskzonen).

Immunogenicitet

Anti-adalimumab-antikroppar kan bildas under behandling med adalimumab. Bildning av anti-adalimumab-antikroppar är sammankopplad med ökad clearance och minskad effekt av adalimumab. Det finns ingen tydlig korrelation mellan anti-adalimumab antikroppar och förekomsten av biverkningar.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller adalimumab för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för ulcerös kolit (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption och distribution

Efter subkutan administrering av en singeldos på 40 mg var absorptionen och distributionen av adalimumab långsam och högsta serumkoncentrationen nåddes cirka 5 dagar efter administrering. Den genomsnittliga biotillgängligheten beräknat från tre studier efter administrering av 40 mg adalimumab var 64 %. Efter administrering av intravenösa singeldoser i intervallet 0,25 till 10 mg/kg var koncentrationerna dosberoende. Efter doser på 0,5 mg/kg (~ 40 mg) varierade clearance från 11 till 15 ml/timme, distributionsvolymen (Vss) varierade mellan 5 till 6 liter och medelvärdet för terminal halveringstid var 2 veckor. Koncentrationen av adalimumab i synovialvätska från ett flertal patienter med reumatoid artrit varierade mellan 31-96 % av koncentrationen i serum.

Efter subkutan administrering av 40 mg adalimumab varannan vecka i vuxna reumatoid artrit (RA) patienter var medelvärdet för de lägsta steady-state medelkoncentrationerna ca 5 µg/ml (utan samtidig metotrexat) och 8 till 9 µg/ml (med samtidig metotrexat). Predoskoncentrationen av adalimumab i serum vid steady-state ökade grovt räknat proportionellt med dosen efter subkutan tillförsel av 20, 40 och 80 mg varannan vecka och vid varje vecka.

Efter administrering av 24 mg/m² (upp till maximalt 40 mg) adalimumab subkutan varannan vecka utan samtidig behandling med metotrexat, hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (JIA) som var 4-17 år, var medelvärdet för dalkoncentrationen av adalimumab i serum vid steady-state 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) (värden uppmättes från vecka 20 till 48). Vid samtidig behandling med metotrexat var medelvärdet 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV).

Hos patienter med polyartikulär JIA som var 2 till < 4 år eller 4 år och äldre och som vägde < 15 kg doserade med adalimumab 24 mg/m², var medelvärdet för dalkoncentrationerna av adalimumab i serum vid steady-state 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) utan samtidig behandling med metotrexat och 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) med samtidig användning av metotrexat.

Efter administrering av 24 mg/m² (upp till maximalt 40 mg) adalimumab subkutan varannan vecka utan samtidig behandling med metotrexat, hos patienter med entesitrelaterad artrit, 6-17 år, var medelvärdet för dalkoncentrationen av adalimumab i serum vid steady state 8,8 ± 6,6 µg/ml (värden uppmättes vid vecka 24). Vid samtidig behandling med metotrexat var medelvärdet 11,8 ± 4,3 µg/ml.

Hos vuxna patienter med psoriasis var medelvärdet för dalkoncentrationen vid steady-state 5 µg/ml under behandling med adalimumab 40 mg varannan vecka som monoterapi.

Efter administrering av 0,8 mg/kg (upp till maximalt 40 mg) subkutan varannan vecka till pediatrika patienter med kronisk plackpsoriasis var medelvärdet ± SD för dalkoncentrationen av adalimumab vid steady state cirka 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

Efter subkutan administrering av 40 mg adalimumab varannan vecka hos vuxna patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit var medelvärdet (± SD) för dalkoncentrationen vid steady-state vid vecka 68 8,0 ± 4,6 µg/ml.

Hos vuxna patienter med hidradenitis suppurativa ger en dos av 160 mg adalimumab vid vecka 0 följt av 80 mg vecka 2 dalkoncentrationer av adalimumab på ungefär 7 till 8 µg/ml vid vecka 2 och vecka 4. Medelvärdet för dalkoncentrationen vid steady state vid vecka 12 till vecka 36 var ungefär 8 till 10 µg/ml vid behandling med adalimumab 40 mg varje vecka.

Adalimumabexponeringen hos ungdomar med HS predikterades med hjälp av populationsbaserad farmakokinetisk modellering och simulering baserad på farmakokinetik hos andra pediatrika patienter över flera indikationer (pediatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artrit, pediatrisk Crohns sjukdom och entesitrelaterad artrit). Den rekommenderade doseringen för ungdomar med HS är 40 mg varannan vecka. Eftersom exponeringen för adalimumab kan påverkas av kroppsvikten, kan det vara lämpligt att ge den rekommenderade vuxendosen på 40 mg varje vecka till ungdomar med en högre kroppsvikt och otillräckligt behandlingssvar.

Hos patienter med Crohns sjukdom ger laddningsdosen 80 mg adalimumab vid vecka 0 följt av 40 mg adalimumab vecka 2 dalkoncentrationer av serum adalimumab på ungefär 5,5 µg/ml under induktionsperioden. En laddningsdos av 160 mg adalimumab vid vecka 0 följt av 80 mg adalimumab vecka 2 ger dalkoncentrationer av adalimumab på ungefär 12 µg/ml under induktionsperioden. Ett medelvärde för dalkoncentrationen vid steady state på ungefär 7 µg/ml sågs hos patienter med Crohns sjukdom som fick en underhållsdos av 40 mg adalimumab varannan vecka.

Hos pediatrika patienter med måttlig till svår CD, var den öppna induktionsdosen av adalimumab 160/80 mg respektive 80/40 mg vid vecka 0 och 2, beroende på en kroppsviktsgräns över/under 40 kg. Vid vecka 4 randomiserades patienterna 1:1 baserat på kroppsvikt till underhållsbehandlingsgrupper med antingen standarddos (40/20 mg varannan vecka) eller lågdos (20/10 mg varannan vecka). Medelvärdet (± SD) för dalkoncentrationen av adalimumab i serum som uppnåddes vid vecka 4 var $15,7 \pm 6,6$ µg/ml för patienter ≥ 40 kg (160/80 mg) och $10,6 \pm 6,1$ µg/ml för patienter < 40 kg (80/40 mg).

För patienter som stod kvar på sin randomiseringsbehandling var det medelvärdet (± SD) för adalimumab vid vecka 52 $9,5 \pm 5,6$ µg/ml för standarddosgruppen och $3,5 \pm 2,2$ µg/ml för lågdosgruppen. Dalkoncentrationernas medelvärde bibehölls hos patienter som fortsatte med adalimumab-behandling varannan vecka under 52 veckor. För patienter som hade doseskalerat från varannan vecka till varje vecka, var medel serumkoncentrationer (± SD) av adalimumab vid vecka 52; $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg, varje vecka) och $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg, varje vecka).

Hos patienter med ulcerös kolit uppnåddes med en laddningsdos på 160 mg adalimumab vecka 0 följt av 80 mg adalimumab vecka 2 dalkoncentrationer av adalimumab på ungefär 12 µg/ml under induktionsperioden. Medelvärderna vid steady-state på ungefär 8 µg/ml sågs hos patienter med ulcerös kolit som fick underhållsdosering med adalimumab 40 mg varannan vecka.

Hos vuxna patienter med uveit gav en startdos av 80 mg adalimumab vecka 0 följt av 40 mg adalimumab varannan vecka med början vecka 1 ett medelvärde för steady state-koncentrationen på ungefär 8 till 10 µg/ml.

Adalimumabexponeringen hos pediatrika patienter med uveit predikterades med hjälp av populationsbaserad farmakokinetisk modellering och simulering, baserad på farmakokinetik hos andra pediatrika patienter över flera indikationer (pediatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artrit, pediatrisk Crohns sjukdom och entesitrelaterad artrit). Inga kliniska exponeringsdata finns tillgängliga för användning av en laddningsdos hos barn < 6 år. Den predikterade exponeringen tyder på att utan metotrexat kan en laddningsdos leda till initialt förhöjd systemisk exponering.

Populationsbaserad farmakokinetisk och farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering och simulering predikterade jämförbar exponering och effekt av adalimumab hos patienter som behandlades med 80 mg varannan vecka jämfört med 40 mg varje vecka (inklusive vuxna patienter med RA, HS, UC, CD eller Ps, ungdomar med HS och pediatrika patienter ≥ 40 kg med CD).

Exponerings-responsförhållande hos pediatrika patienter

Baserat på data från kliniska studier hos patienter med JIA (pJIA och ERA), fastställdes ett exponerings-responssamband mellan plasmakoncentrationer och PedACR 50 respons. Den uppenbara plasmakoncentrationen av adalimumab som ger halva den maximala sannolikheten av PedACR 50 respons (EC50) var 3 µg/ml (95 % CI: 1-6 µg/ml).

Exponerings-responsförhållanden mellan koncentrationen av adalimumab och effekt hos pediatrika patienter med svår kronisk plackpsoriasis fastställdes för PASI 75 respektive PGA "utläkt" eller "minimal". PASI 75 och PGA "utläkt" eller "minimal" ökade med ökande koncentrationer av adalimumab, båda med en liknande uppenbar EC50 på cirka 4,5 µg/ml (95 % CI 0,4-47,6 respektive 1,9-10,5).

Eliminering

Populationsbaserade farmakokinetiska analyser med data från mer än 1 300 RA patienter visade en tendens till högre synbar clearance med ökande kroppsvikt. Efter justering för viktskillnader, verkade skillnader i kön och ålder ha minimal effekt på adalimumabs clearance. Serumnivåerna av fritt adalimumab (inte bundet till anti-adalimumab antikroppar, AAA) observerades vara lägre hos patienter med mätbara AAA.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Adalimumab har inte studerats hos denna patientpopulation.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende toxicitet efter en singeldos och efter upprepad dosering, samt gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

En embryo-fetal utvecklingstoxicitets-/perinatal utvecklingsstudie har utförts på cynomolgusapor med doser på 0, 30 och 100 mg/kg (9–17 apor/grupp) och inga tecken på fosterskador beroende av adalimumab, kunde påvisas. Varken carcinogenicitetsstudier eller standardbedömning av fertilitet och postnatal toxicitet har genomförts med adalimumab, på grund av att lämpliga modeller saknas för en antikropp med begränsad korsreaktivitet med gnagar-TNF och bildandet av neutraliserande antikroppar i gnagare.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Adipinsyra
Citronsyramonohydrat
Natriumklorid
Mannitol
Polysorbat 80
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas, ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas. Förvara den förfyllda sprutan eller förfyllda injektionspennan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt. Får ej skakas.

En Halimatoz förfylld spruta eller förfylld injektionspenna kan förvaras vid rumstemperatur upp till högst 25 °C under en period upp till 21 dagar. Den förfyllda sprutan eller injektionspennan måste skyddas från ljus och kasseras om den ej används inom 21-dagarsperioden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Halimatoz 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta för engångsbruk

Halimatoz tillhandahålls i en spruta av typ I-glas för engångsbruk, med gummikolv och nål i rostfritt stål med automatiskt nålskydd och fingerfläns, nålhätta i gummi och kolvstång i plast. Varje spruta innehåller 0,4 ml lösning.

Förpackningar om 2 förfyllda sprutor i ett blister

Halimatoz 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta för engångsbruk

Halimatoz tillhandahålls i en spruta av typ I-glas för engångsbruk, med gummikolv och nål i rostfritt stål med automatiskt nålskydd och fingerfläns, nålhätta i gummi och kolvstång i plast. Varje spruta innehåller 0,8 ml lösning.

Förpackningar om 1 respektive 2 förfyllda sprutor i ett blister

Multiförpackning med 6 (3 × 2) förfyllda sprutor i ett blister

Halimatoz 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld SensoReady-injektionspenna för engångsbruk

Halimatoz tillhandahålls i en förfylld spruta för engångsbruk som monterats i en trekantig injektionspenna med transparent fönster och etikett (SensoReady-penna). Sprutan i pennan är tillverkad av typ I-glas och har en nål i rostfritt stål, ett inre nålskydd av gummi och en gummikolv. Varje injektionspenna innehåller 0,8 ml lösning.

Förpackningar om 1 respektive 2 förfyllda injektionspennor

Multiförpackning med 6 (3 × 2) förfyllda injektionspennor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Komplett användarinstruktion finns i bipacksedeln, avsnitt 7: "Användarinstruktion".

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Halimatoz 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta med nålskydd
EU/1/18/1288/007

Halimatoz 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta med nålskydd

EU/1/18/1288/001

EU/1/18/1288/002

EU/1/18/1288/003

Halimatoz 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

EU/1/18/1288/004

EU/1/18/1288/005

EU/1/18/1288/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 26 juli 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN
(SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE
SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

Catalent Biologics
1300 S. Patterson Drive
Bloomington
Indiana
47403
USA

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
ÖSTERRIKE

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
ÖSTERRIKE

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Patientkortet innehåller följande nyckelelement:

- att Halimatoz kan öka den potentiella risken för
 - infektioner, inklusive tuberkulos
 - cancer
 - problem med nervsystemet
 - vaccinationer

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG FÖR STYCKFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Halimatoz 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
adalimumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En 0,4 ml förfylld spruta innehåller 20 mg adalimumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: adipinsyra, citronsyramonohydrat, natriumklorid, mannitol, polysorbat 80, saltsyra, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

injektionsvätska, lösning

2 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.
Endast för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS
OÄTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får ej skakas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Österrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1288/007 2 förfyllda sprutor

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Halimatoz 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTERTEXT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Halimatoz 20 mg
injektionsvätska
adalimumab

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SANDOZ a Novartis Division

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

s.c.
0,4 ml = 20 mg

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR SPRUTETIKETT
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Halimatoz 20 mg injektionsvätska
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG FÖR STYCKFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Halimatoz 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
adalimumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En 0,8 ml förfylld spruta innehåller 40 mg adalimumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: adipinsyra, citronsyramonohydrat, natriumklorid, mannitol, polysorbat 80, saltsyra, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta

2 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.
Endast för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får ej skakas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.
Förvara de förfyllda sprutorna i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Österrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1288/001 1 förfylld spruta
EU/1/18/1288/002 2 förfyllda sprutor

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Halimatoz 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG FÖR MULTIFÖRPACKNING (INKL. BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Halimatoz 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
adalimumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En 0,8 ml förfylld spruta innehåller 40 mg adalimumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: adipinsyra, citronsyramonohydrat, natriumklorid, mannitol, polysorbat 80, saltsyra, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

Multiförpackning: 6 (3 × 2) förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.
Endast för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS
OÄTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får ej skakas

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Österrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1288/003 6 förfyllda sprutor (3 förpackningar med 2 sprutor vardera)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Halimatoz 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INNERKARTONG FÖR MULTIFÖRPACKNING (UTAN BLUE BOX)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Halimatoz 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
adalimumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En 0,8 ml förfylld spruta innehåller 40 mg adalimumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: adipinsyra, citronsyramonohydrat, natriumklorid, mannitol, polysorbat 80, saltsyra, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

injektionsvätska, lösning

2 förfyllda sprutor

Ingår i en multiförpackning. Får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.
Endast för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får ej skakas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Österrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1288/003 6 förfyllda sprutor (3 förpackningar med 2 sprutor vardera)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Halimatoz 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTERTEXT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Halimatoz 40 mg / 0,8 ml
injektionsvätska
adalimumab

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SANDOZ a Novartis Division

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

s.c.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR SPRUTETIKETT
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Halimatoz 40 mg injektionsvätska
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG FÖR STYCKFÖRPACKNINGAR****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Halimatoz 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
adalimumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En 0,8 ml förfylld injektionspenna innehåller 40 mg adalimumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: adipinsyra, citronsyramonohydrat, natriumklorid, mannitol, polysorbat 80, saltsyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld injektionspenna (Sensoready)

2 förfyllda injektionspennor (Sensoready)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.
Endast för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får ej skakas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Förvara den förfyllda injektionspennan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.
Förvara de förfyllda injektionspennorna i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Österrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1288/004 1 förfylld injektionspenna
EU/1/18/1288/005 2 förfyllda injektionspennor

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Halimatoz 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG FÖR MULTIFÖRPACKNING (INKL. BLUE BOX)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Halimatoz 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
adalimumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En 0,8 ml förfylld injektionspenna innehåller 40 mg adalimumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: adipinsyra, citronsyramonohydrat, natriumklorid, mannitol, polysorbat 80, saltsyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

Multiförpackning: 6 (3 × 2) förfyllda injektionspennor med Halimatoz (SensoReady)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.
Endast för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får ej skakas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Förvara de förfyllda injektionspennorna i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Österrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1288/006 6 förfyllda injektionspennor (3 förpackningar om 2)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Halimatoz 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INNERKARTONG FÖR MULTIFÖRPACKNING (UTAN BLUE BOX)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Halimatoz 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
adalimumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En 0,8 ml förfylld injektionspenna innehåller 40 mg adalimumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: adipinsyra, citronsyramonohydrat, natriumklorid, mannitol, polysorbat 80, saltsyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

2 förfyllda injektionspennor (SensoReady)

Ingår i en multiförpackning. Får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.
Endast för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får ej skakas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Förvara de förfyllda injektionspennorna i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Österrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1288/006 6 förfyllda injektionspennor (3 förpackningar om 2)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Halimatoz 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till patienten

Halimatoz 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta adalimumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan ditt barn börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Läkaren kommer även att ge ditt barn ett **Patientkort**, som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om innan ditt barn börjar använda Halimatoz och under behandling med Halimatoz. Behåll detta **Patientkort** under hela behandlingen och i ytterligare 4 månader efter att ditt barn fått den sista injektionen med Halimatoz.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar ditt barns.
- Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Halimatoz är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan ditt barn använder Halimatoz
3. Hur du använder Halimatoz
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Halimatoz ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Användarinstruktion

1. Vad Halimatoz är och vad det används för

Halimatoz innehåller den aktiva substansen adalimumab, som påverkar kroppens immunförsvar.

Halimatoz är avsett för behandling av följande inflammatoriska sjukdomar:

- polyartikulär juvenil idiopatisk artrit,
- entesitrelaterad artrit,
- plackpsoriasis hos barn och ungdomar,
- Crohns sjukdom hos barn och ungdomar,
- tyveit utan infektion hos barn och ungdomar.

Den aktiva substansen i Halimatoz, adalimumab, är en monoklonal antikropp från människa. Monoklonala antikroppar är proteiner som fäster vid ett specifikt mål i kroppen.

Målet för adalimumab är ett protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNF α), som förekommer i immunförsvaret och finns i förhöjda halter vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan. Genom att binda till TNF α , kan Halimatoz minska inflammationen vid dessa sjukdomar.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit är inflammatoriska sjukdomar i lederna som vanligtvis debuterar under barndomen.

Halimatoz används för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos barn och ungdomar 2–17 år och entesitrelaterad artrit hos barn och ungdomar 6–17 år. Patienten kan först få andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte har tillräcklig effekt kan patienten få Halimatoz som behandling av polyartikulär juvenil idiopatisk artrit eller entesitrelaterad artrit.

Plackpsoriasis hos barn och ungdomar

Plackpsoriasis är en inflammatorisk hudsjukdom som orsakar röda, flagiga och torra plack på huden som täcks av silvriga fjäll. Plackpsoriasis kan också involvera naglarna, som då kan smula sönder, bli tjockare och lyfta från nagelbädden, vilket kan vara smärtsamt. Psoriasis tros orsakas av en störning i kroppens immunsystem som leder till en ökad produktion av hudceller.

Halimatoz används för att behandla svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar 4–17 år där lokal behandling på huden och UV-ljusbehandling inte har haft tillräcklig effekt eller inte är lämpligt.

Crohns sjukdom hos barn och ungdomar

Crohns sjukdom är en inflammatorisk tarmsjukdom.

Halimatoz används för att behandla måttlig till svår Crohns sjukdom hos barn och ungdomar 6–17 år.

Ditt barn kan först få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt kommer ditt barn att få Halimatoz för att minska symtomen på sjukdomen.

Uveit utan infektion hos barn och ungdomar

Uveit är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat. Inflammationen kan leda till försämrad syn och/eller förekomst av floaters i ögat (svarta prickar eller tunna linjer som rör sig över synfältet). Halimatoz verkar genom att minska denna inflammation.

Halimatoz används för att behandla barn från 2 års ålder med kronisk uveit utan infektion där inflammationen påverkar främre delen av ögat

Ditt barn kan först få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt kommer ditt barn att få Halimatoz för att minska symtomen på sjukdomen.

2. Vad du behöver veta innan ditt barn använder Halimatoz

Använd inte Halimatoz

- om ditt barn är allergiskt mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om ditt barn har en allvarlig infektion, inklusive tuberkulos, sepsis (blodförgiftning) eller någon annan typ av opportunistisk infektion (sällsynta infektioner som kan uppstå vid nedsatt immunförsvar). Det är viktigt att du talar om för läkaren om ditt barn visar symtom på infektioner, t.ex. feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem (se "Varningar och försiktighet").
- om ditt barn har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att berätta för läkaren om ditt barn har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma (se "Varningar och försiktighet").

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Halimatoz.

Allergisk reaktion

- Om ditt barn får allergiska reaktioner med symtom såsom trånghets känsla i bröstet, väsande andning, yrsel, svullnad eller utslag, ska du sluta injicera Halimatoz och kontakta din läkare omgående eftersom dessa reaktioner i sällsynta fall kan vara livshotande.

Infektion

- Om ditt barn har någon infektion, inklusive kroniska infektioner eller lokala infektioner (t.ex. bensår) måste du rådgöra med läkaren innan ditt barn börjar med Halimatoz. Om du är osäker, kontakta läkaren.
- Ditt barn kanske lättare får infektioner under behandlingen med Halimatoz. Denna risk kan öka om ditt barn har nedsatt lungfunktion. Dessa infektioner kan vara allvarliga och omfatta tuberkulos, infektioner orsakade av virus, svamp, parasiter eller bakterier eller andra sällsynta smittämnen, eller sepsis (blodförgiftning). I sällsynta fall kan dessa infektioner bli livshotande. Det är viktigt att berätta för läkaren om ditt barn visar symtom såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär. Läkaren kan råda ditt barn att tillfälligt sluta använda Halimatoz.

Tuberkulos

- Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med adalimumab, kommer läkaren att undersöka ditt barn avseende tecken och symtom på tuberkulos innan behandling med Halimatoz påbörjas. Det innebär en grundlig sjukdomshistoria och screeningundersökningar (t.ex. lungröntgen och en tuberkulintest). Utförandet och resultaten av dessa tester ska anges på ditt barns patientkort. Det är mycket viktigt att du berättar för läkaren om ditt barn någonsin har haft tuberkulos, eller om barnet har varit i nära kontakt med någon som har haft tuberkulos. Tuberkulos kan utvecklas under behandling även om ditt barn har fått förebyggande behandling. Om symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktminskning, apati, lätt feber), eller om någon annan infektion uppkommer under eller efter behandlingen, måste du genast berätta detta för läkaren.

Resor/återkommande infektioner

- Tala om för läkaren om ditt barn har bott eller rest i regioner där svampinfektioner såsom histoplasmos, koccidiodomykos eller blastomykos är vanliga.
- Tala om för läkaren om ditt barn tidigare har haft problem med återkommande infektioner eller andra åkommor som ökar risken för infektioner.

Hepatit B-virus

- Tala om för läkaren om ditt barn är bärare av hepatit B virus (HBV), om ditt barn har en aktiv HBV-infektion eller om du tror att ditt barn löper risk att få HBV. Läkaren bör testa ditt barn för Hepatit B. Adalimumab kan reaktivera HBV-infektionen hos personer som bär på detta virus. I vissa sällsynta fall, speciellt ifall ditt barn tar andra läkemedel som hämmar immunförsvaret, kan reaktivering av HBV-infektionen vara livshotande.

Operationer eller tandingrepp

- Om ditt barn ska genomgå en operation eller ett tandingrepp inom kort, ska du informera läkaren om att ditt barn tar Halimatoz. Läkaren kan råda ditt barn att tillfälligt sluta använda Halimatoz.

Demyeliniserande sjukdom

- Om ditt barn har eller utvecklar en demyeliniserande sjukdom (en sjukdom som påverkar det

skyddande skiktet runt nerverna) såsom multipel skleros (MS), kommer läkaren att göra en bedömning om ditt barn kan få eller ska fortsätta behandlas med Halimatoz. Berätta omedelbart för läkaren om ditt barn upplever symtom så som ändringar i synen, svaghet i armar eller ben, eller domningar eller stickningar någonstans på kroppen.

Vaccin

- Vissa vacciner innehåller levande men försvagade bakterier eller virus, och sådana vacciner ska inte ges under behandlingen med Halimatoz eftersom det kan leda till infektioner. Kontrollera med läkaren innan ditt barn vaccineras. Det rekommenderas att barn, om möjligt, får alla vaccin som de ska ha enligt riktlinjerna för deras ålder innan behandlingen påbörjas.
- Om din dotter behandlas med Halimatoz under en graviditet, så kan hennes nyfödda barn ha en ökad risk för att få en infektion i upp till fem månader efter den sista dosen din dotter fick under graviditeten. Det är viktigt att du berättar för barnläkaren och annan sjukvårdspersonal att din dotter har använt Halimatoz under sin graviditet så att de kan avgöra när hennes nyfödda barn ska vaccineras.

Hjärtsvikt

- Det är viktigt att tala om för läkaren om ditt barn har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma. Om ditt barn har mild hjärtsvikt och behandlas med Halimatoz, måste hjärtproblemen övervakas noggrant av läkaren. Om ditt barn utvecklar nya symtom eller om symtomen på hjärtsvikt förvärras (t.ex. andfåddhet eller svullna fötter), måste du kontakta läkaren omedelbart.

Feber, blåmärken, blödningar eller blekhet

- Hos vissa patienter klarar inte kroppen att tillverka tillräckligt av de blodceller som bekämpar infektioner eller stoppa blödningar. Om ditt barn får feber som inte går ner, lätt får blåmärken, lätt blöder eller ser mycket blek ut ska du omedelbart ringa läkaren. Läkaren kan då besluta att behandlingen ska avbrytas.

Cancer

- Mycket sällsynta fall av vissa cancertyper har förekommit hos barn och vuxna som behandlas med adalimumab eller andra TNF α -blockerare. Patienter med svårare reumatoid artrit som har haft sjukdomen under längre tid kan ha en förhöjd risk att utveckla lymfom och leukemi (cancertyper som påverkar blodkropparna och benmärgen). Om ditt barn behandlas med Halimatoz kanske risken ökar för att utveckla lymfom, leukemi eller annan cancertyp. Vid sällsynta tillfällen har en specifik och allvarlig typ av lymfom observerats hos patienter som använder adalimumab. Vissa av dessa patienter behandlades också med läkemedlen azatioprin eller merkaptopurin. Berätta för läkaren om ditt barn tar azatioprin eller merkaptopurin tillsammans med Halimatoz.
- Fall av icke-melanom hudcancer har förekommit hos patienter som behandlas med adalimumab. Om nya områden med hudskador uppstår under eller efter behandling eller om befintliga märken eller skadade områden ändrar utseende, ska du berätta detta för läkaren.
- Andra cancerformer än lymfom har i vissa fall rapporterats hos patienter med lungsjukdomen kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) som behandlats med en annan TNF α -blockerare. Om ditt barn har KOL, eller är storrökare, ska du diskutera med läkaren huruvida behandling med TNF α -blockerare är lämpligt.

Autoimmuna sjukdomar

- I sällsynta fall kan behandling med Halimatoz ge ett lupusliknande syndrom. Kontakta läkaren om symtom som ihållande, oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet uppstår.

Barn och ungdomar

- Ge inte Halimatoz till barn som har polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och är under 2 år.
- Ge inte Halimatoz till barn som har plackpsoriasis eller ulcerös kolit och är under 4 år.
- Ge inte Halimatoz till barn som har Crohns sjukdom och är under 6 år.
- Använd inte den förfyllda sprutan med 40 mg för andra doser än just 40 mg.

Andra läkemedel och Halimatoz

Tala om för läkare eller apotekspersonal om ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Halimatoz kan tas tillsammans med metotrexat eller vissa sjukdomsmodifierande anti-reumatiska medel (sulfasalazin, hydroxiklorokin, leflunomid och guldberedningar för injektion), kortikosteroider eller smärtstillande läkemedel, inklusive icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID).

Ditt barn ska inte använda Halimatoz tillsammans med läkemedel som innehåller de aktiva substanserna anakinra eller abatacept eftersom det ökar risken för allvarliga infektioner. Kombinationen av adalimumab eller andra TNF-antagonister och anakinra eller abatacept rekommenderas inte eftersom det kan öka risken för infektioner, inklusive allvarliga infektioner och andra eventuella effekter. Om du har frågor, kontakta läkare.

Graviditet och amning

- Din dotter bör överväga att använda adekvat preventivmetod för att förhindra graviditet vid användning av Halimatoz och fortsätta använda det i minst 5 månader efter den sista behandlingen med Halimatoz.
- Om din dotter är gravid, tror att hon kan vara gravid eller planerar att skaffa barn ska du rådfråga läkaren innan hon använder detta läkemedel.
- Halimatoz ska endast användas under graviditet om det behövs.
- Enligt en graviditetsstudie fanns ingen ökad risk för fosterskador när mamman hade fått adalimumab under graviditeten jämfört med mammor med samma sjukdom som inte använt adalimumab.
- Halimatoz kan användas under amning.
- Om din dotter får Halimatoz under sin graviditet, så kan hennes nyfödda barn ha en ökad risk för att få en infektion.
- Det är viktigt att du berättar för barnläkaren och annan sjukvårdspersonal att din dotter har använt Halimatoz under graviditeten innan hennes nyfödda barn ska vaccineras. (För mer information om vacciner se avsnittet "Varningar och försiktighet").

Körförmåga och användning av maskiner

Halimatoz kan ha en liten påverkan på ditt barns förmåga att köra bil, cykla eller använda maskiner. En känsla av att rummet snurrar (svindel) samt synstörningar kan inträffa när Halimatoz används.

Halimatoz innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 0,4 ml dos, och är näst intill 'natriumfritt'.

3. Hur du använder Halimatoz

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Halimatoz finns tillgängligt som en injektionspenna à 40 mg samt förfyllda sprutor à 20 mg och 40 mg så att patienter kan administrera en fullständig dos på 20 mg eller 40 mg.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit		
Ålder och kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska läkemedlet tas?	Anmärkningar
Barn (från 2 års ålder), ungdomar och vuxna som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Ej aktuellt
Barn (från 2 års ålder), ungdomar och vuxna som väger från 10 kg till mindre än 30 kg	20 mg varannan vecka	Ej aktuellt

Entesitrelaterad artrit		
Ålder och kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska läkemedlet tas?	Anmärkningar
Barn (från 6 års ålder), ungdomar och vuxna som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Ej aktuellt
Barn (från 6 års ålder), ungdomar och vuxna som väger från 15 kg till mindre än 30 kg	20 mg varannan vecka	Ej aktuellt

Plackpsoriasis hos barn och ungdomar		
Ålder och kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska läkemedlet tas?	Anmärkningar
Barn och ungdomar 4–17 år som väger 30 kg eller mer	Startdos på 40 mg, följt av 40 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Ej aktuellt
Barn och ungdomar 4–17 år som väger från 15 kg till mindre än 30 kg	Startdos på 20 mg, följt av 20 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.	Ej aktuellt

Crohns sjukdom hos barn och ungdomar		
Ålder och kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska läkemedlet tas?	Anmärkningar
Barn och ungdomar 6–17 år som väger 40 kg eller mer	Startdos på 80 mg (som två injektioner à 40 mg på samma dag), följt av 40 mg varannan vecka med början två veckor senare. Om ett snabbare svar behövs kan läkaren ordinera en startdos på 160 mg (som fyra injektioner à 40 mg på samma dag eller som två injektioner à 40 mg per dag under två dagar i följd) följt av 80 mg (som två injektioner à 40 mg på samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Om dosen inte har tillräcklig effekt kan läkaren öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg	Startdos på 40 mg, följt av 20 mg varannan vecka med början två veckor senare. Om ett snabbare svar behövs kan läkaren ordinera en startdos på 80 mg (som två injektioner à 40 mg på samma dag) följt av 40 mg två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.	Om dosen inte har tillräcklig effekt kan läkaren öka dosen till 20 mg varje vecka.

Uveit utan infektion hos barn och ungdomar		
Ålder och kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska läkemedlet tas?	Anmärkningar
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka tillsammans med metotrexat	Läkaren kan också ordinera en startdos på 80 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger mindre än 30 kg	20 mg varannan vecka tillsammans med metotrexat	Läkaren kan också ordinera en startdos på 40 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen.

Hur Halimatoz ges

Halimatoz ges via en injektion under huden (subkutant).

Detaljerade instruktioner om hur Halimatoz ska injiceras finns i avsnitt 7, ”**Användarinstruktion**”.

Om du använt mer Halimatoz än du borde

Om du råkar injicera Halimatoz oftare än vad ditt barn har ordinerats, kontakta läkare eller apotekspersonal och berätta att ditt barn har fått för mycket av läkemedlet. Ta alltid med dig den yttre kartongen, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Halimatoz

Om du glömmar bort att ge ditt barn en injektion, ska du injicera nästa dos av Halimatoz så snart du kommer ihåg det. Ge sedan ditt barn nästa dos på den bestämda dagen som du skulle ha gjort, om du inte hade glömt bort en dos.

Om du slutar att använda Halimatoz

Beslutet att sluta använda Halimatoz ska diskuteras med ditt barns läkare. Ditt barns symtom kan återkomma då behandlingen avslutas.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. De flesta biverkningar är milda till måttliga. Vissa kan emellertid vara allvarliga och kräva behandling. Biverkningar kan uppträda upp till minst 4 månader, eller ännu senare, efter den sista Halimatoz-injektionen.

Sök vård omedelbart om du upplever något av följande tecken på allergisk reaktion eller hjärtsvikt:

- allvarliga utslag, nässelutslag;
- svullet ansikte, svullna händer, fötter;
- ansträngd andning, svårt att svälja;
- andnöd vid ansträngning eller i liggande position eller om fötterna svullnar.

Berätta för din läkare så fort som möjligt om du märker något av följande:

- tecken och symtom på infektion såsom feber, illamående, sår, tandproblem, brännande känsla då man kissar, svaghets- eller trötthetskänsla eller hosta,
- symtom på nervproblem, till exempel stickningar, känselbortfall, dubbelseende eller arm- eller bensvaghet,
- tecken på hudcancer, till exempel en bula eller ett öppet sår som inte läker;
- tecken och symtom på blodsjukdomar såsom långvarig feber, blåmärken, blödning, blekhet.

Följande biverkningar har observerats vid användning av adalimumab:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- reaktioner på injektionsstället (inklusive smärta, svullnad, rodnad eller klåda);
- luftvägsinfektioner (inklusive förkylning, rinnande näsa, bihåleinflammation, lunginflammation);
- huvudvärk;
- buksmärta;
- illamående och kräkning;
- hudutslag;
- smärta i musklerna.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning och influensa);
- infektioner i tarmarna (inklusive gastroenterit);
- hudinfektioner (inklusive cellulit och bältros);
- öroninfektioner;
- muninfektioner (inklusive tandinfektioner och munsår);
- infektioner i könsorganen;
- urinvägsinfektioner;
- svampinfektioner;
- ledinfektioner;
- godartade tumörer;
- hudcancer;
- allergiska reaktioner (inklusive säsongallergi);
- uttorkning;
- humörsvängningar (inklusive depression);
- oro;
- problem att sova;
- känselstörningar såsom stickningar, myrkrypningar eller domning;
- migrän;
- symtom på nervrotskompression (med smärta i korsryggen och bensmärta);
- synstörningar;
- ögoninflammation;
- inflammation i ögonlocket och ögonsvullnad;
- svindel (känsla av att rummet snurrar);
- känsla av att hjärtat slår snabbt;
- högt blodtryck;
- rodnad;
- blödning (blåmärken);
- hosta;
- astma;
- andfåddhet;
- blödning i magtarmkanalen;
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppblåsthet, halsbränna);
- sura uppstötningar;
- torra ögon och torr mun;
- klåda;
- kliande utslag;
- blåmärken;
- hudinflammation (som eksem);
- sköra naglar på fingrar och tår;
- ökad svettning;
- håravfall;
- nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis;
- muskelspasmer;
- blod i urinen;
- njurproblem;
- bröstsmärta;
- ödem (vätskeansamling i kroppen som gör att de berörda vävnaderna svullnar);
- feber;
- sänkt antal blodplättar (trombocyter) vilket ökar risken för blödning eller blåmärken;
- försämrad läkning.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- ovanliga infektioner (till exempel tuberkulos och andra infektioner) som kan uppstå då motståndskraften mot sjukdomar är nedsatt;
- neurologiska infektioner (inklusive hjärnhinneinflammation orsakad av virus);
- ögoninfektioner;
- bakterieinfektioner;
- divertikulit (inflammation och infektion av tjocktarmen);
- cancer, inklusive cancer som påverkar lymfsystemet (lymfom) och melanom (en typ av hudcancer);
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (yttrar sig oftast som sjukdomen sarkoidos);
- vaskulit (inflammation i blodkärlen);
- skakningar;
- neuropati (nervskador);
- stroke (slaganfall);
- dubbelseende;
- hörselbortfall, ringande;
- känsla av att hjärtat slår oregelbundet såsom ett missat hjärtslag;
- hjärtproblem som kan orsaka andfåddhet eller svullna fötter;
- hjärtinfarkt;
- ett bräck i den stora artärväggen, inflammation och koagel i en ven, blockering av ett blodkärl;
- lungsjukdom som ger andfåddhet (inklusive lunginflammation);
- lungemboli (blockering i en lungartär);
- pleural effusion (onormal vätskeansamling mellan lungor och bröstkorg);
- inflammation i bukspottkörteln som orsakar svår smärta i buken och ryggen;
- svårighet att svälja;
- ansiktsödem (svullnad);
- gallblåseinflammation, gallstenar;
- fettlever (fettansamling i levercellerna);
- nattliga svettningar;
- ärr;
- onormalt muskelsönderfall;
- SLE, systemisk lupus erythematosus (en immunsjukdom som innefattar inflammation av huden, hjärtat, lungor, leder och andra organsystem);
- störd sömn;
- impotens;
- inflammationer.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)

- leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg);
- allvarlig allergisk reaktion med chock;
- MS, multipel skleros;
- nervrubbning (såsom inflammation i synnerven till ögat och Guillain-Barré syndrom, ett tillstånd som kan orsaka muskelsvaghet, känselrubbningar, stickningar i armar och överkropp);
- hjärtstopp;
- lungfibros (ärrbildning i lungan);
- håll på tarmen;
- hepatit (leverinflammation);
- reaktivering av hepatit B-infektion;
- autoimmun hepatit (leverinflammation orsakad av kroppens eget immunsystem);
- kutan vaskulit (inflammation av blodkärlen i huden);
- Stevens-Johnson syndrom (en livshotande reaktion med influensaliknande symtom och hudutslag med blåsor);

- ansiktsödem (svullnad) associerat med allergiska reaktioner;
- erytema multiforme (inflammatoriska hudutslag);
- lupus-liknande syndrom;
- angioödem (lokal svullnad av huden)
- lichenoida hudreaktioner (kliande röd-lila hudutslag).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- hepatosplenisk T-cellslymfom (en sällsynt blodcancer som ofta är dödlig);
- Merkel-cellcarcinom (en sorts hudcancer);
- Kaposi sarkom, en sällsynt cancer förknippad med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden.
- leversvikt;
- förvärrande av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (ser ut som hudutslag och åtföljs av muskelsvaghet).

Vissa biverkningar som observerats med adalimumab kanske inte uppvisar symptom och kan endast påvisas genom blodprover. Dessa omfattar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- låga blodvärden för vita blodceller;
- låga blodvärden för röda blodceller;
- förhöjda lipider i blodet;
- förhöjda leverenzymmer.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- höga blodvärden för vita blodceller;
- låga blodvärden för blodplättar;
- förhöjd urinsyra i blodet;
- avvikande blodvärden för natrium;
- låga blodvärden för kalcium;
- låga blodvärden för fosfat;
- högt blodsocker;
- höga blodvärden för laktatdehydrogenas;
- autoantikroppar i blodet;
- låga blodvärden för kalium.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- förhöjda värden av bilirubin (blodprov för levern).

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)

- låga blodvärden för vita blodceller, röda blodceller och blodplättar.

Rapportering av biverkningar

Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Halimatoz ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etikett/blister/kartong efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får inte frysas. Får inte skakas.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Alternativ förvaring:

Vid behov (till exempel om du reser) kan Halimatoz förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) under högst 21 dagar – se till att läkemedlet skyddas från ljus. När den förfyllda sprutan tas ur kylskåpet för att förvaras i rumstemperatur **måste den användas inom 21 dagar eller kasseras**, även om den senare läggs tillbaka i kylskåpet. Du ska skriva upp datumet då den förfyllda sprutan tas ur kylskåpet för första gången, och datumet då den ska kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är adalimumab. Varje förfylld spruta innehåller 20 mg adalimumab i 0,4 ml lösning.
- De andra innehållsämnen är adipinsyra, citronsyramonohydrat, natriumklorid, mannitol, polysorbat 80, saltsyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Halimatoz 20 mg injektionsvätska, lösning för injektion i förfylld spruta för barn och ungdomar tillhandahålls som 0,4 ml klar till något opalskimrande, färglös till svagt gul lösning.

Halimatoz tillhandahålls i en spruta av typ I-glas för engångsbruk, med nål i rostfritt stål med nålskydd och fingerfläns, nålhätta i gummi och kolvstång i plast. Varje spruta innehåller 0,4 ml lösning.

Varje förpackning innehåller 2 förfyllda sprutor med Halimatoz.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Halimatoz finns tillgängligt som förfylld spruta samt som förfylld injektionspenna (SensoReady).

Innehavare av godkännande för försäljning

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österrike

Tillverkare

Sandoz GmbH Schafftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Österrike

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

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

Česká republika

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

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

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

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

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

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

Κύπρος

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 21222872

Nederland

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

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

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

Portugal

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

România

Sandoz SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

United Kingdom

Sandoz Limited
Tel: +44 1276 69 8020

Latvija

Sandoz d.d. Pāršāvniecība Latvijā

Tel: +371 67 892 006

Denna text ändrades senast MM/ÅÅÅÅ

Övriga informationskällor

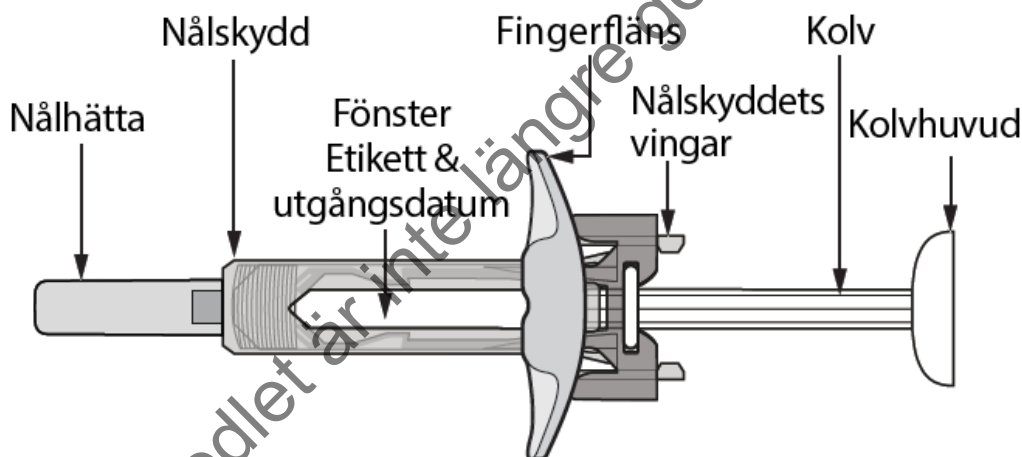
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

7. Användarinstruktion

Det är viktigt att du följer de här instruktionerna för att minska risken för infektioner och för att säkerställa att du använder läkemedlet på rätt sätt.

Läs den här användarinstruktionen noggrant så att du förstår dem och kan följa dem innan du börjar injicera Halimatoz. Din vårdgivare kommer att visa dig hur du förbereder och injicerar Halimatoz på rätt sätt med den förfyllda sprutan innan du själv får använda den för första gången. Prata med din vårdgivare om du har frågor.

Förfylld spruta med Halimatoz för engångsbruk med nålskydd och fingerfläns (som tillsats)



Figur A: Förfylld spruta med Halimatoz med nålskydd och fingerfläns (tillsats)

Det är viktigt att du:

- **inte öppnar** ytterförpackningen förrän du är redo att använda sprutan.
- **inte använder** sprutan om blisterförpackningens försegling har brutits, eftersom det kan medföra fara.
- **aldrig låter** sprutan ligga framme obevakad så att andra kan hantera den.
- **inte skakar** sprutan.
- **inte använder** sprutan om du tappat den och den ser skadad ut, eller om du tappat den när nålhättan har tagits av.
- **inte tar av** nålhättan förrän precis innan du genomför injektionen.
- är noga med att **inte röra vid** nålskyddets vingar innan du använder sprutan. Om du rör vid dem kan nålskyddet aktiveras för tidigt. **Ta inte av** fingerflänsen före injektionen.
- injicerar Halimatoz 15–30 minuter efter att du tagit ut sprutan ur kylskåpet, så att injektionen blir mer behaglig.

- kasserar den använda sprutan omedelbart efter att du har använt den. **Använd aldrig en spruta mer än en gång.** Se avsnittet ”4. Kassera använda sprutor” i slutet av den här användarinstruktionen.

Hur ska Halimatoz förvaras?

- Förvara sprutorna i ytterförpackningen i kylskåp (mellan 2 °C och 8 °C).
- Vid behov (till exempel om du reser) kan Halimatoz förvaras vid rumstemperatur (upp till 25°C) under högst 21 dagar – se till att läkemedlet skyddas från ljus. När den förfyllda sprutan tas ur kylskåpet för att förvaras i rumstemperatur, **måste den användas inom 21 dagar eller kasseras**, även om den senare läggs tillbaka i kylskåpet. Skriv upp datumet då den förfyllda sprutan tas ur kylskåpet för första gången, och datumet då den ska kasseras.
- Förvara alltid sprutorna i originalförpackningen fram till användningstillfället, för att skydda dem från ljus.
- Sprutorna får inte förvaras i stark värme eller kyla.
- Sprutorna får inte frysas.

Förvara Halimatoz och alla andra läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Vad behövs för att genomföra en injektion?

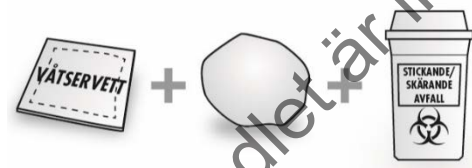
Lägg fram de saker som listas nedan på en ren, plan yta.

Följande saker från förpackningen:

- Halimatoz förfylld spruta/förfyllda sprutor (se *Figur A*). Varje spruta innehåller 20 mg/0,4 ml Halimatoz.

Följande saker, som inte finns i förpackningen (se *Figur B*):

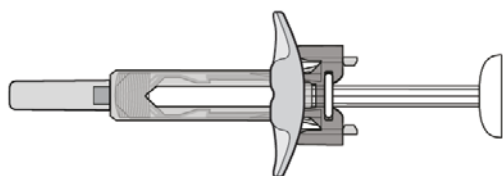
- En spritsudd
- En bomullstuss eller en bit gasväv
- Särskild behållare för kassering av vassa föremål



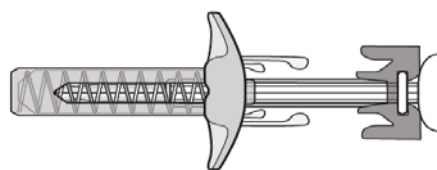
Figur B: saker som inte finns i förpackningen

Se avsnittet ”4. Kassera använda sprutor” i slutet av den här användarinstruktionen.

Innan du genomför injektionen



Figur C: nålskyddet är inte aktiverat – sprutan är klar för användning



Figur D: nålskyddet är aktiverat – använd inte sprutan

- ☐ Här är nålskyddet **INTE AKTIVERAT**.
- ☐ Sprutan är klar för användning (se *Figur C*).

- ☐ Här är nålskyddet **AKTIVERAT**.
- ☐ **ANVÄND INTE** sprutan (se *Figur D*).

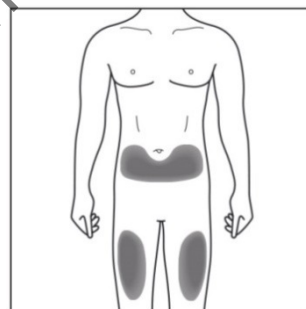
Förbereda sprutan

- För att göra injektionen lite mer behaglig bör du ta ut blisterförpackningen med sprutan från kylskåpet och låta den ligga öppen på arbetsytan i cirka 15 till 30 minuter, så att den värms till rumstemperatur.
- Ta ut sprutan från blisterförpackningen.
- Titta i sprutans fönster. Lösningen ska vara färglös till svagt gul, och klar till något opalskimrande. Om du ser partiklar och/eller missfärgningar ska du inte använda sprutan. Om du är osäker på om lösningen kan användas kan du rådgröra med apotekspersonal.
- Använd inte sprutan om den är trasig eller om nålskyddet har aktiverats. Lämna tillbaka sprutan och förpackningen till apoteket.
- Titta på utgångsdatumet (efter EXP) på sprutan. Använd inte sprutan om utgångsdatumet har passerats.

Kontakta apotekspersonal om du misstänker något fel på sprutan efter kontrollerna ovan.

1. Välja injektionsställe:

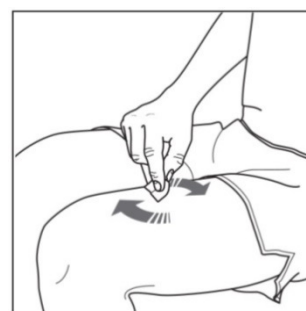
- Rekommendationen är att välja ett injektionsställe på framsidan av låren. Du kan också injicera i nedre delen av magen, men se till att välja ett ställe minst 5 cm från naveln (se *Figur E*).
- Välj ett nytt injektionsställe för varje injektion.
- Injicera inte i ett område där huden är öm, röd eller hård eller har fjällande utslag eller blåmärken, och undvik även områden med ärr eller bristningar. Om du har psoriasis ska du **INTE** injicera på ställen där det finns psoriasisplack.



Figur E: välj injektionsställe

2. Rengöra injektionsstället:

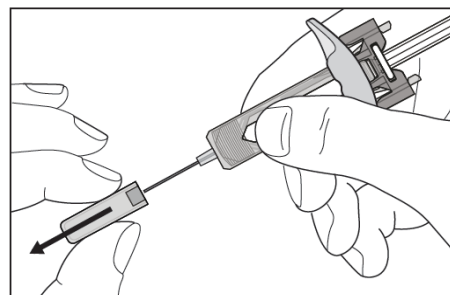
- Tvätta händerna noggrant med tvål och vatten.
- Rengör injektionsstället med en spritsudd i en cirklande rörelse. Låt stället torka innan du injicerar (se *Figur F*).
- Rör inte vid det rengjorda området innan du injicerar.



Figur F: rengör injektionsstället

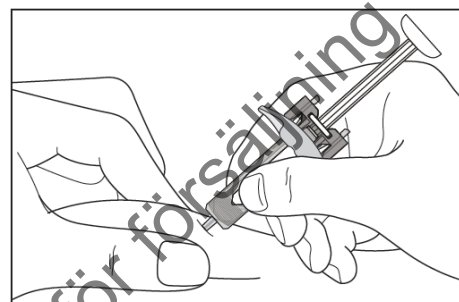
3. Genomföra injektionen:

- Dra försiktigt av nålhättan från sprutan med en rak rörelse (se *Figure G*).
- Kassera nålhättan.
- Du kan eventuellt se en droppe vätska vid nålspetsen. Det är helt normalt.



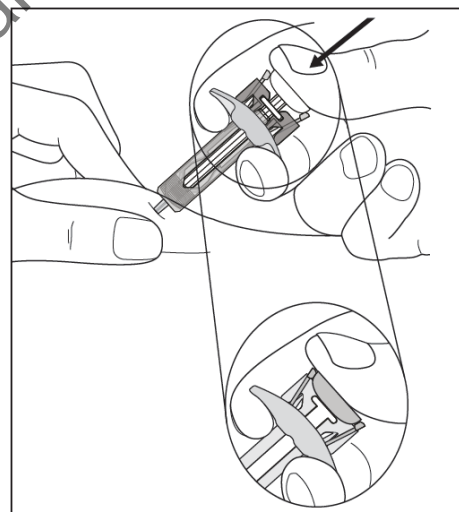
Figur G: dra av nålhättan

- Nyp försiktigt tag i huden på injektionsstället (se *Figure H*).
- Stick in nålen i huden enligt illustrationen.
- Tryck in nålen hela vägen för att se till att allt läkemedel sprutas in.



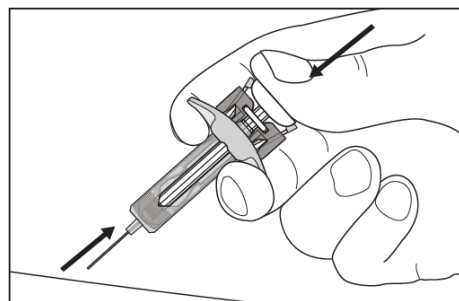
Figur H: stick in nålen

- Håll sprutan enligt illustrationen (se *Figure I*).
- Tryck långsamt in kolven så långt det går, tills kolvhuvudet är helt i linje med nålskyddets vingar.
- Håll kolven helt intryckt och håll kvar sprutan i 5 sekunder.



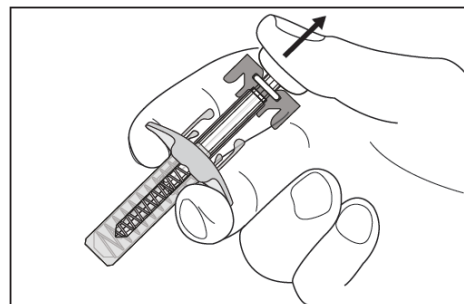
Figur I: håll sprutan

- Håll **kvar kolven i det helt intryckta läget** medan du försiktigt drar nålen rakt ut från injektionsstället, och släpp sedan huden (se *Figure J*).



Figur J: dra nålen rakt ut

- Släpp långsamt kolven och låt nålskyddet automatiskt täcka över nålen (se *Figur K*).
- En liten blödning kan uppstå på injektionsstället. Du kan trycka en bomullstuss eller en bit gasväv mot stället och hålla kvar i 10 sekunder. Gnugga inte på injektionsstället. Använd ett plåster om du vill.



Figur K: släpp kolven långsamt

4. Kassera använda sprutor:

- Släng den använda sprutan i en särskild behållare för vassa föremål (förslutningsbar och punkteringssäker). För din och andras säkerhet och hälsa får aldrig nålar och använda sprutor återanvändas.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga läkare eller apotekspersonal hur man kasserar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön. Alla oanvända produkter och avfall ska kasseras enligt lokala lagar och regler.



Om du har frågor, prata med en läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska som känner till Halimatoz.

Bipacksedel: Information till patienten

Halimatoz 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta adalimumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Din läkare kommer även ge dig ett **Patientkort**, som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om före Halimatoz ges till dig och under behandling med Halimatoz. Behåll detta **Patientkort** under hela behandlingen och i ytterligare 4 månader efter att du (eller ditt barn) fått den sista injektionen med Halimatoz.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Halimatoz är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Halimatoz
3. Hur du använder Halimatoz
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Halimatoz ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Användarinstruktion

1. Vad Halimatoz är och vad det används för

Halimatoz innehåller den aktiva substansen adalimumab, som påverkar kroppens immunförsvar.

Halimatoz är avsett för behandling av följande inflammatoriska sjukdomar:

- reumatoid artrit,
- polyartikulär juvenil idiopatisk artrit,
- entesitrelaterad artrit,
- ankyloserande spondylit,
- axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit,
- psoriasisartrit,
- psoriasis,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohns sjukdom,
- ulcerös kolit och
- uveit utan infektion.

Den aktiva substansen i Halimatoz, adalimumab, är en monoklonal antikropp från människa. Monoklonala antikroppar är proteiner som fäster vid ett specifikt mål i kroppen.

Målet för adalimumab är ett protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNF α), som förekommer i immunförsvaret och finns i förhöjda halter vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan. Genom

att binda till TNF α , kan Halimatoz minska inflammationen vid dessa sjukdomar.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Halimatoz används för att behandla reumatoid artrit hos vuxna. Om du har måttlig till svår aktiv reumatoid artrit, kommer du i regel först att få annan sjukdomsmodifierande behandling, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte har tillräcklig effekt kan läkaren ordinera Halimatoz för att behandla din reumatoida artrit.

Halimatoz kan också användas för att behandla svår, aktiv och progressiv reumatoid artrit som inte tidigare behandlats med metotrexat.

Halimatoz kan bromsa förstörelsen av brosk och skelett i lederna som sjukdomen orsakar och därmed öka din förmåga att utföra dagliga aktiviteter.

Halimatoz används vanligen tillsammans med metotrexat. Om din läkare bedömer att metotrexat är olämpligt, kan enbart Halimatoz ges.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit är inflammatoriska sjukdomar i lederna som vanligtvis debuterar under barndomen.

Halimatoz används för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos barn och ungdomar 2–17 år och entesitrelaterad artrit hos barn och ungdomar 6–17 år. Patienten kan först få andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte har tillräcklig effekt kan patienten få Halimatoz som behandling av polyartikulär juvenil idiopatisk artrit eller entesitrelaterad artrit.

Ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit

Ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit är inflammatoriska sjukdomar i ryggraden.

Halimatoz används för att behandla dessa sjukdomar hos vuxna. Om du har ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit så kommer du först att få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte har tillräcklig effekt så kommer du att få Halimatoz för att minska dina symtom.

Plackpsoriasis hos vuxna och barn

Plackpsoriasis är en inflammatorisk hudsjukdom som orsakar röda, flagiga och torra plack på huden som täcks av silvriga fjäll. Plackpsoriasis kan också involvera naglarna, som då kan smula sönder, bli tjockare och lyfta från nagelbädden, vilket kan vara smärtsamt. Psoriasis tros orsakas av en störning i kroppens immunsystem som leder till en ökad produktion av hudceller.

Halimatoz används för att behandla måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna. Halimatoz används också för att behandla svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar 4–17 år där lokal behandling på huden och UV-ljusbehandling inte har haft tillräcklig effekt eller inte är lämpligt.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna som beror på sjukdomen psoriasis.

Halimatoz används för att behandla psoriasisartrit hos vuxna. Halimatoz kan bromsa de skador på

brosk och ben i lederna som orsakas av sjukdomen, och förbättra den fysiska funktionen.

Hidradenitis suppurativa hos vuxna och ungdomar

Hidradenitis suppurativa (ibland kallat acne inversa) är en långvarig och ofta smärtsam inflammatorisk hudsjukdom. Symtomen kan vara ömma noduli (knölar) och abscesser (bölder) som kan läcka var. Sjukdomen påverkar vanligen specifika områden av huden, t.ex. under bröstet, armhållorna, insidan av låren, ljumsken och rumpan. Ärrbildning kan också uppstå i de påverkade områdena.

Halimatoz används för att behandla hidradenitis suppurativa hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder. Halimatoz kan minska antalet knölar och bölder du har samt smärtan som ofta är kopplad till sjukdomen. Du kanske först får andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte har tillräcklig effekt kommer du att få Halimatoz.

Crohns sjukdom hos vuxna och barn

Crohns sjukdom är en inflammatorisk tarmsjukdom.

Halimatoz används för att behandla Crohns sjukdom hos vuxna och barn 6–17 år. Om du har Crohns sjukdom kommer du först att få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt kommer du att få Halimatoz för att minska dina symtom på Crohns sjukdom.

Ulcerös kolit

Ulcerös kolit är en inflammatorisk tarmsjukdom.

Halimatoz används för att behandla ulcerös kolit hos vuxna. Om du har ulcerös kolit kommer du först att få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte har tillräcklig effekt så kommer du att få Halimatoz för att minska dina symtom från sjukdomen.

Uveit utan infektion hos vuxna och barn

Uveit är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat. Inflammationen kan leda till försämrad syn och/eller förekomst av floaters i ögat (svarta prickar eller tunna linjer som rör sig över synfältet). Halimatoz verkar genom att minska denna inflammation.

Halimatoz används för att behandla

- Vuxna med uveit utan infektion där inflammationen påverkar bakre delen av ögat
- Barn från 2 års ålder med kronisk uveit utan infektion där inflammationen påverkar främre delen av ögat

2. Vad du behöver veta innan du använder Halimatoz

Använd inte Halimatoz

- om du är allergisk mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en allvarlig infektion, inklusive tuberkulos, sepsis (blodförgiftning) eller någon annan typ av opportunistisk infektion (sällsynta infektioner som kan uppstå vid nedsatt immunförsvar). Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har symtom på infektioner, t.ex. feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem (se "Varningar och försiktighet").
- om du har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att berätta för din läkare om du har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma (se "Varningar och försiktighet").

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Halimatoz.

Allergisk reaktion

- Om du får allergiska reaktioner med symtom såsom trånghets känsla i bröstet, väsande andning, yrsel, svullnad eller utslag, ska du sluta injicera Halimatoz och kontakta din läkare omgående eftersom dessa reaktioner i sällsynta fall kan vara livshotande.

Infektion

- Om du har någon infektion, inklusive kroniska infektioner eller lokala infektioner (t.ex. bensår) måste du rådgöra med din läkare innan du börjar med Halimatoz. Om du är osäker, kontakta din läkare.
- Du kanske lättare får infektioner när du får behandling med Halimatoz. Denna risk kan öka om du har nedsatt lungfunktion. Dessa infektioner kan vara allvarliga och omfatta tuberkulos, infektioner orsakade av virus, svamp, parasiter eller bakterier eller andra sällsynta smittämnen, eller sepsis (blodförgiftning).
- I sällsynta fall kan dessa infektioner bli livshotande. Det är viktigt att berätta för din läkare om du får symtom såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda Halimatoz.

Tuberkulos

- Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med adalimumab, kommer läkaren att undersöka dig för tecken och symtom på tuberkulos innan behandling med Halimatoz påbörjas. Det innebär en grundlig sjukdomshistoria och screeningundersökningar (t.ex. lungröntgen och en tuberkulintest). Utförandet och resultaten av dessa tester ska anges på ditt patientkort. Det är mycket viktigt att du berättar för din läkare om du någonsin har haft tuberkulos, eller om du har varit i nära kontakt med någon som har haft tuberkulos. Tuberkulos kan utvecklas under behandling även om du har fått förebyggande behandling. Om symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktnedgång, apati, lätt feber), eller om någon annan infektion uppkommer under eller efter behandlingen, måste du genast berätta detta för din läkare.

Resor/återkommande infektioner

- Tala om för din läkare om du har bott eller rest i regioner där svampinfektioner såsom histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos är vanliga.
- Tala om för din läkare om du tidigare har haft problem med återkommande infektioner eller andra åkommor som ökar risken för infektioner.

Hepatit B-virus

- Tala om för din läkare om du är bärare av hepatit B virus (HBV), om du har en aktiv HBV-infektion eller om du tror att du löper risk att få HBV. Din läkare bör testa dig för Hepatit B. Adalimumab kan reaktivera HBV-infektionen hos personer som bär på detta virus. I vissa sällsynta fall, speciellt ifall du tar andra läkemedel som hämmar immunförsvaret, kan reaktivering av HBV-infektionen vara livshotande.

Ålder över 65 år

- Om du är över 65 år kan du vara mer känslig för infektioner när du använder Halimatoz. Du och din läkare ska vara särskilt uppmärksamma på tecken på infektion då du behandlas med Halimatoz. Det är viktigt att tala om för din läkare om du får symtom på infektion, såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär.

Operationer eller tandingrepp

- Om du ska genomgå en operation eller ett tandingrepp inom kort, ska du informera din läkare om att du tar Halimatoz. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda Halimatoz.

Demyeliniserande sjukdom

- Om du har eller utvecklar en demyeliniserande sjukdom (en sjukdom som påverkar det skyddande skiktet runt nerverna) såsom multipel skleros (MS), kommer din läkare att göra en bedömning om du kan få eller ska fortsätta behandlas med Halimatoz. Berätta omedelbart för din läkare om du får symtom så som ändringar i synen, svaghet i armar eller ben, eller domningar eller stickningar någonstans på kroppen.

Vaccin

- Vissa vacciner innehåller levande men försvagade bakterier eller virus, och sådana vacciner ska inte ges under behandlingen med Halimatoz eftersom det kan leda till infektioner. Kontrollera med din läkare innan du vaccineras. Det rekommenderas att barn, om möjligt, får alla vaccin som de ska ha enligt riktlinjerna för deras ålder innan behandlingen påbörjas. Om du behandlas med Halimatoz under en graviditet, så kan ditt nyfödda barn ha en ökad risk för att få en infektion i upp till fem månader efter den sista dosen du fick under graviditeten. Det är viktigt att du berättar för barnläkaren och annan sjukvårdspersonal om att du har använt Halimatoz under din graviditet så att de kan avgöra när ditt nyfödda barn ska vaccineras.

Hjärtsvikt

- Det är viktigt att tala om för din läkare om du har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma. Om du har mild hjärtsvikt och behandlas med Halimatoz, måste dina hjärtproblem övervakas noggrant av din läkare. Om du utvecklar nya symtom eller om dina symtom på hjärtsvikt förvärras (t.ex. andfåddhet eller svullna fötter), måste du kontakta din läkare omedelbart.

Feber, blåmärken, blödningar eller blekhet

- Hos vissa patienter klarar inte kroppen att tillverka tillräckligt av de blodceller som bekämpar infektioner eller stoppa blödningar. Om du får feber som inte går ner, om du lätt får blåmärken, blöder lätt eller ser mycket blek ut ska du omedelbart ringa din läkare. Din läkare kan då besluta att behandlingen ska avbrytas.

Cancer

- Mycket sällsynta fall av vissa cancertyper har förekommit hos barn och vuxna som behandlas med adalimumab eller andra TNF α -blockerare. Patienter med svårare reumatoid artrit som har haft sjukdomen under längre tid kan ha en förhöjd risk att utveckla lymfom och leukemi (cancertyper som påverkar blodkropparna och benmärgen). Om du behandlas med Halimatoz kanske risken ökar för att utveckla lymfom, leukemi eller annan cancertyp. Vid sällsynta tillfällen har en specifik och allvarlig typ av lymfom observerats hos patienter som använder adalimumab. Vissa av dessa patienter behandlades också med läkemedlen azatioprin eller merkaptopurin. Berätta för din läkare om du tar azatioprin eller merkaptopurin tillsammans med Halimatoz.

- Fall av icke-melanom hudcancer har förekommit hos patienter som behandlas med adalimumab. Om nya områden med hudskador uppstår under eller efter behandling eller om befintliga märken eller skadade områden ändrar utseende, ska du berätta detta för din läkare.
- Andra cancerformer än lymfom har i vissa fall rapporterats hos patienter med lungsjukdomen kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) som behandlats med en annan TNF α -blockerare. Om du har KOL, eller är storrökare, ska du diskutera med din läkare huruvida det är lämpligt att behandla dig med TNF α -blockerare.

Autoimmuna sjukdomar

- I sällsynta fall kan behandling med Halimatoz ge ett lupusliknande syndrom. Kontakta din läkare om symtom som ihållande, oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet uppstår.

Barn och ungdomar

- Ge inte Halimatoz till barn som har polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och är under 2 år.
- Ge inte Halimatoz till barn som har plackpsoriasis eller ulcerös kolit och är under 4 år.
- Ge inte Halimatoz till barn som har Crohns sjukdom och är under 6 år.
- Använd inte den förfyllda sprutan med 40 mg för andra doser än just 40 mg.

Andra läkemedel och Halimatoz

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Halimatoz kan tas tillsammans med metotrexat eller vissa sjukdomsmodifierande anti-reumatiska medel (sulfasalazin, hydroxiklorokin, leflunomid och guldberedningar för injektion), kortikosteroider eller smärtstillande läkemedel, inklusive icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID).

Du ska inte använda Halimatoz tillsammans med läkemedel som innehåller de aktiva substanserna anakinra eller abatacept eftersom det ökar risken för allvarliga infektioner. Kombinationen av adalimumab eller andra TNF-antagonister och anakinra eller abatacept rekommenderas inte eftersom det kan öka risken för infektioner, inklusive allvarliga infektioner och andra eventuella effekter. Om du har frågor, kontakta din läkare.

Graviditet och amning

- Du bör överväga att använda adekvat preventivmetod för att förhindra graviditet när du använder Halimatoz och fortsätta använda det i minst 5 månader efter den sista behandlingen med Halimatoz.
- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.
- Halimatoz ska endast användas under graviditet om det behövs.
- Enligt en graviditetsstudie fanns ingen ökad risk för fosterskador när mamman hade fått adalimumab under graviditeten jämfört med mammor med samma sjukdom som inte använt adalimumab.
- Halimatoz kan användas under amning.
- Om du får Halimatoz under din graviditet, så kan ditt nyfödda barn ha en ökad risk för att få en infektion.
- Det är viktigt att du berättar för barnläkaren och annan sjukvårdspersonal om att du använde Halimatoz under din graviditet innan ditt nyfödda barn ska vaccineras. (För mer information om vacciner se avsnittet "Varningar och försiktighet").

Körförmåga och användning av maskiner

Halimatoz kan ha en liten påverkan på din förmåga att köra bil, cykla eller använda maskiner. En känsla av att rummet snurrar (svindel) samt synstörningar kan inträffa när Halimatoz används.

Halimatoz innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 0,8 ml dos, och är näst intill 'natriumfritt'.

3. Hur du använder Halimatoz

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Halimatoz finns tillgängligt som en injektionspenna à 40 mg samt förfyllda sprutor à 20 mg och 40 mg så att patienter kan administrera en fullständig dos på 20 mg eller 40 mg.

Reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska bevis på ankyloserande spondylit		
Ålder och kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska läkemedlet tas?	Anmärkningar
Vuxna	40 mg varannan vecka som en enkel dos	Vid reumatoid artrit används metotrexat tillsammans med Halimatoz. Om metotrexat inte är lämpligt för dig kan Halimatoz användas enbart. Om du har reumatoid artrit och inte får metotrexat tillsammans med Halimatoz kan dosen bli 40 mg adalimumab varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit		
Ålder och kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska läkemedlet tas?	Anmärkningar
Barn (från 2 års ålder), ungdomar och vuxna som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Ej aktuellt
Barn (från 2 års ålder), ungdomar och vuxna som väger från 10 kg till mindre än 30 kg	20 mg varannan vecka	Ej aktuellt

Entesitrelaterad artrit		
Ålder och kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska läkemedlet tas?	Anmärkningar
Barn, ungdomar och vuxna från 6 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Ej aktuellt
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger från 15 kg till mindre än 30 kg	20 mg varannan vecka	Ej aktuellt

Psoriasis		
Ålder och kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska läkemedlet tas?	Anmärkningar
Vuxna	Startdos på 80 mg (som två injektioner à 40 mg på samma dag) som följs av 40 mg som ges varannan vecka, med början en vecka efter startdosen.	Du ska fortsätta använda Halimatoz så länge din läkare ordinerar detta. Om dosen inte har tillräcklig effekt kan din läkare öka till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Plackpsoriasis hos barn och ungdomar		
Ålder och kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska läkemedlet tas?	Anmärkningar
Barn och ungdomar 4–17 år som väger 30 kg eller mer	Startdos på 40 mg, följt av 40 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Ej aktuellt
Barn och ungdomar 4–17 år som väger från 15 kg till mindre än 30 kg	Startdos på 20 mg, följt av 20 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.	Ej aktuellt

Hidradenitis suppurativa		
Ålder och kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska läkemedlet tas?	Anmärkningar
Vuxna	Startdos på 160 mg (som fyra injektioner à 40 mg på samma dag eller två injektioner à 40 mg per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (som två injektioner à 40 mg på samma dag) två veckor senare. Efter ytterligare två veckor fortsätter behandlingen med 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka, enligt din läkares ordination.	Du bör använda en bakteriedödande lösning dagligen på de områden som är påverkade.
Ungdomar 12–17 år som väger 30 kg eller mer	Startdos på 80 mg (som två injektioner à 40 mg på samma dag), följt av 40 mg en vecka senare.	Om dosen inte har tillräcklig effekt kan din läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. Du bör använda en bakteriedödande lösning dagligen på de områden som är påverkade.

Crohns sjukdom		
Ålder och kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska läkemedlet tas?	Anmärkningar
Vuxna	Startdos på 80 mg (som två injektioner à 40 mg på samma dag), följt av 40 mg varannan vecka med start två veckor senare. Om snabbare förbättring är nödvändig, kan du få en startdos på 160 mg (som fyra injektioner à 40 mg på samma dag eller två injektioner à 40 mg per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (som två injektioner à 40 mg på samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Om dosen inte har tillräcklig effekt kan läkaren öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Crohns sjukdom hos barn och ungdomar		
Ålder och kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska läkemedlet tas?	Anmärkningar
Barn och ungdomar 6–17 år som väger 40 kg eller mer	Startdos på 80 mg (som två injektioner à 40 mg på samma dag), följt av 40 mg varannan vecka med början två veckor senare. Om ett snabbare svar behövs kan läkaren ordinera en startdos på 160 mg (som fyra injektioner à 40 mg på samma dag eller som två injektioner à 40 mg per dag under två dagar i följd) följt av 80 mg (som två injektioner à 40 mg på samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Om dosen inte har tillräcklig effekt kan läkaren öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg	Startdos på 40 mg följt av 20 mg varannan vecka med början två veckor senare. Om ett snabbare svar behövs kan läkaren ordinera en startdos på 80 mg (som två injektioner à 40 mg per dag) följt av 40 mg två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.	Om dosen inte har tillräcklig effekt kan läkaren öka dosen till 20 mg varje vecka.

Ulcerös kolit		
Ålder och kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska läkemedlet tas?	Anmärkningar
Vuxna	Startdos på 160 mg (som fyra injektioner à 40 mg på samma dag eller som två injektioner à 40 mg per dag under två dagar i följd) följt av 80 mg (som två injektioner à 40 mg samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Om dosen inte har tillräcklig effekt kan läkaren öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Uveit utan infektion		
Ålder och kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska läkemedlet tas?	Anmärkningar
Vuxna	Startdos på 80 mg (som två injektioner à 40 mg på samma dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen.	Vid uveit utan infektion kan kortikosteroider, eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet, fortsätta att tas under behandling med Halimatoz. Halimatoz kan även ges enbart. Du ska fortsätta använda Halimatoz så länge din läkare ordinerar detta.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka tillsammans med metotrexat	Läkaren kan också ordinera en startdos på 80 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger mindre än 30 kg	20 mg varannan vecka tillsammans med metotrexat	Läkaren kan också ordinera en startdos på 40 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen.

Hur Halimatoz ges

Halimatoz ges via en injektion under huden (subkutant).

Detaljerade instruktioner om hur Halimatoz ska injiceras finns i avsnitt 7, ”**Användarinstruktion**”.

Om du använt mer Halimatoz än du borde

Om du råkar injicera Halimatoz oftare än vad du har ordinerats, kontakta din läkare eller apotekspersonal och berätta att du har tagit för mycket av läkemedlet. Ta alltid med dig den yttre kartongen, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Halimatoz

Om du glömmar bort att ge dig själv en injektion, ska du ta en dos av Halimatoz så snart du kommer

ihåg det. Ta sedan din nästa dos på den bestämda dagen som du skulle ha gjort, om du inte hade glömt bort en dos.

Om du slutar att använda Halimatoz

Beslutet att sluta använda Halimatoz ska diskuteras med din läkare. Dina symtom kan återkomma då behandlingen avslutas.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. De flesta biverkningar är milda till måttliga. Vissa kan emellertid vara allvarliga och kräva behandling. Biverkningar kan uppträda upp till minst 4 månader, eller ännu senare, efter den sista Halimatoz-injektionen.

Sök vård omedelbart om du upplever något av följande tecken på allergisk reaktion eller hjärtsvikt:

- allvarliga utslag, nässelutslag;
- svullet ansikte, svullna händer, fötter;
- ansträngd andning, svårt att svälja;
- andnöd vid ansträngning eller i liggande position eller om fötterna svullnar.

Berätta för din läkare så fort som möjligt om du märker något av följande:

- tecken och symtom på infektion såsom feber, illamående, sår, tandproblem, brännande känsla då man kissar, svaghets- eller trötthetskänsla eller hosta;
- symtom på nervproblem, till exempel stickningar, känselbortfall, dubbelseende eller arm- eller benvaghet,
- tecken på hudcancer, till exempel en bula eller ett öppet sår som inte läker;
- tecken och symtom på blodsjukdomar såsom långvarig feber, blåmärken, blödning, blekhet.

Följande biverkningar har observerats vid användning av adalimumab:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- reaktioner på injektionsstället (inklusive smärta, svullnad, rodnad eller klåda);
- luftvägsinfektioner (inklusive förkylning, rinnande näsa, bihåleinflammation, lunginflammation);
- huvudvärk;
- buksmärta;
- illamående och kräkning;
- hudutslag;
- smärta i musklerna.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning och influensa);
- infektioner i tarmarna (inklusive gastroenterit);
- hudinfektioner (inklusive cellulit och bältros);
- öroninfektioner;
- muninfektioner (inklusive tandinfektioner och munsår);
- infektioner i könsorganen;
- urinvägsinfektioner;
- svampinfektioner;
- ledinfektioner;

- godartade tumörer;
- hudcancer;
- allergiska reaktioner (inklusive säsongsalergi);
- uttorkning;
- humörsvängningar (inklusive depression);
- oro;
- problem att sova;
- känselstörningar såsom stickningar, myrkrypningar eller domning;
- migrän;
- symtom på nervrotskompression (med smärta i korsryggen och bensmärta);
- synstörningar;
- ögoninflammation;
- inflammation i ögonlocket och ögonsvullnad;
- svindel (känsla av att rummet snurrar);
- känsla av att hjärtat slår snabbt;
- högt blodtryck;
- rodnad;
- blödning (blåmärken);
- hosta;
- astma;
- andfåddhet;
- blödning i magtarmkanalen;
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppblåsthet, halsbränna);
- sura uppstötningar;
- torra ögon och torr mun;
- klåda;
- kliande utslag;
- blåmärken;
- hudinflammation (som eksem);
- sköra naglar på fingrar och tår;
- ökad svettning;
- håravfall;
- nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis;
- muskelspasmer;
- blod i urinen;
- njurproblem;
- bröstsmärta;
- ödem (vätskeansamling i kroppen som gör att de berörda vävnaderna svullnar);
- feber;
- sänkt antal blodplättar (trombocyter) vilket ökar risken för blödning eller blåmärken;
- försämrad läkning.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- ovanliga infektioner (till exempel tuberkulos och andra infektioner) som kan uppstå då motståndskraften mot sjukdomar är nedsatt;
- neurologiska infektioner (inklusive hjärnhinneinflammation orsakad av virus);
- ögoninfektioner;
- bakterieinfektioner;
- divertikulit (inflammation och infektion av tjocktarmen);
- cancer, inklusive cancer som påverkar lymfsystemet (lymfom) och melanom (en typ av hudcancer);
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (yttrar sig oftast som sjukdomen sarkoidos);

- vaskulit (inflammation i blodkärlen);
- skakningar;
- neuropati (nervskador);
- stroke (slaganfall);
- dubbelseende;
- hörselbortfall, ringande;
- känsla av att hjärtat slår oregelbundet såsom ett missat hjärtslag;
- hjärtproblem som kan orsaka andfåddhet eller svullna fötter;
- hjärtinfarkt;
- ett bräck i den stora artärväggen, inflammation och koagel i en ven, blockering av ett blodkärl;
- lungsjukdom som ger andfåddhet (inklusive lunginflammation);
- lungemboli (blockering i en lungartär);
- pleural effusion (onormal vätskeansamling mellan lungor och bröstkorg);
- inflammation i bukspottkörteln som orsakar svår smärta i buken och ryggen;
- svårighet att svälja;
- ansiktsödem (svullnad);
- gallblåseinflammation, gallstenar;
- fettlever (fettansamling i levercellerna);
- nattliga svettningar;
- ärr;
- onormalt muskelsönderfall;
- SLE, systemisk lupus erythematosis (en immunsjukdom som innefattar inflammation av huden, hjärtat, lungor, leder och andra organsystem);
- störd sömn;
- impotens;
- inflammationer.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)

- leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg);
- allvarlig allergisk reaktion med chock;
- MS, multipel skleros;
- nervrubbing (såsom inflammation i synnerven till ögat och Guillain-Barré syndrom, ett tillstånd som kan orsaka muskelsvaghet, känselrubbingar, stickningar i armar och överkropp);
- hjärtstopp;
- lungfibros (ärrbildning i lungan);
- hål på tarmen;
- hepatit (leverinflammation);
- reaktivering av hepatit B-infektion;
- autoimmun hepatit (leverinflammation orsakad av kroppens eget immunsystem);
- kutan vaskulit (inflammation av blodkärlen i huden);
- Stevens-Johnson syndrom (en livshotande reaktion med influensaliknande symtom och hudutslag med blåsor);
- ansiktsödem (svullnad) associerat med allergiska reaktioner;
- erytema multiforme (inflammatoriska hudutslag);
- lupus-liknande syndrom;
- angioödem (lokal svullnad av huden)
- lichenoida hudreaktioner (kliande röd-lila hudutslag).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- hepatosplenisk T-cellslymfom (en sällsynt blodcancer som ofta är dödlig);
- Merkel-cellcarcinom (en sorts hudcancer);
- Kaposi sarkom, en sällsynt cancer förknippad med infektion med humant herpesvirus 8.

- Kaposis sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden.
- leversvikt;
- förvärrande av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (ser ut som hudutslag och åtföljs av muskelsvaghet).

Vissa biverkningar som observerats med adalimumab kanske inte uppvisar symtom och kan endast påvisas genom blodprover. Dessa omfattar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- låga blodvärden för vita blodceller;
- låga blodvärden för röda blodceller;
- förhöjda lipider i blodet;
- förhöjda leverenzymmer.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- höga blodvärden för vita blodceller;
- låga blodvärden för blodplättar;
- förhöjd urinsyra i blodet;
- avvikande blodvärden för natrium;
- låga blodvärden för kalcium;
- låga blodvärden för fosfat;
- högt blodsocker;
- höga blodvärden för laktatdehydrogenas;
- autoantikroppar i blodet;
- låga blodvärden för kalium.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- förhöjda värden av bilirubin (blodprov för levern).

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)

- låga blodvärden för vita blodceller, röda blodceller och blodplättar.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Halimatoz ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etikett/blister/kartong efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får inte frysas. Får inte skakas.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Alternativ förvaring:

Vid behov (till exempel om du reser) kan Halimatoz förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) under högst 21 dagar – se till att läkemedlet skyddas från ljus. När den förfyllda sprutan tas ur kylskåpet för att förvaras i rumstemperatur **måste den användas inom 21 dagar eller kasseras**, även om den senare läggs tillbaka i kylskåpet. Du ska skriva upp datumet då den förfyllda sprutan tas ur kylskåpet för första gången, och datumet då den ska kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är adalimumab. Varje förfylld spruta innehåller 40 mg adalimumabi 0,8 ml lösning.
- De andra innehållsämnen är adipinsyra, citronsyramonohydrat, natriumklorid, mannitol, polysorbat 80, saltsyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Halimatoz 40 mg injektionsvätska, lösning för injektion i förfylld spruta är 0,8 ml lösning som är klar till något opalskimrande och färglös till svagt gul.

Halimatoz tillhandahålls i en spruta av typ I-glas för engångsbruk, med nål i rostfritt stål med nålskydd och fingerfläns, nålhätta i gummi och kolvstång i plast. Varje spruta innehåller 0,8 ml lösning.

Varje förpackning innehåller 1 eller 2 förfyllda sprutor med Halimatoz.

Varje multiförpackning innehåller 6 (3 × 2) förfyllda sprutor med Halimatoz.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Halimatoz finns tillgängligt som förfylld spruta samt som förfylld injektionspenna (Sensoready).

Innehavare av godkännande för försäljning

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österrike

Tillverkare

Sandoz GmbH Schaffhausen
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Österrike

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

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

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

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

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/saTél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 21222872

Nederland

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

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

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

Portugal

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

România

Sandoz SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

United Kingdom

Sandoz Limited
Tel: +44 1276 69 8020

Denna text ändrades senast MM/ÅÅÅÅ

Övriga informationskällor

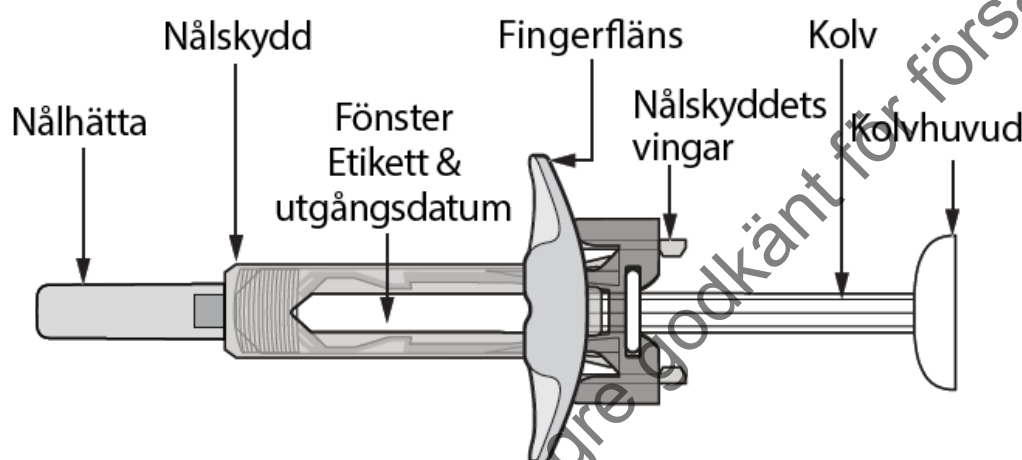
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

7. Användarinstruktion

Det är viktigt att du följer de här instruktionerna för att minska risken för infektioner och för att säkerställa att du använder läkemedlet på rätt sätt.

Läs den här användarinstruktionen noggrant så att du förstår dem och kan följa dem innan du börjar injicera Halimatoz. Din vårdgivare kommer att visa dig hur du förbereder och injicerar Halimatoz på rätt sätt med den förfyllda sprutan innan du själv får använda den för första gången. Prata med din vårdgivare om du har frågor.

Förfylld spruta med Halimatoz för engångsbruk med nålskydd och fingerfläns (som tillsats)



Figur A: Förfylld spruta med Halimatoz med nålskydd och fingerfläns (tillsats)

Det är viktigt att du:

- **inte öppnar** ytterförpackningen förrän du är redo att använda sprutan.
- **inte använder** sprutan om blisterförpackningens försegling har brutits, eftersom det kan medföra fara.
- **aldrig låter** sprutan ligga framme oöversiktligt så att andra kan hantera den.
- **inte skakar** sprutan.
- **inte använder** sprutan om du tappat den och den ser skadad ut, eller om du tappat den när nålhatten har tagits av.
- **inte tar av** nålhatten förrän precis innan du genomför injektionen.
- är noga med att **inte röra vid** nålskyddets vingar innan du använder sprutan. Om du rör vid dem kan nålskyddet aktiveras för tidigt. **Ta inte av** fingerflänsen före injektionen.
- injicerar Halimatoz 15–30 minuter efter att du tagit ut sprutan ur kylskåpet, så att injektionen blir mer behaglig.
- kasserar den använda sprutan omedelbart efter att du har använt den. **Använd aldrig en spruta mer än en gång.** Se avsnittet ”4. Kassera använda sprutor” i slutet av den här användarinstruktionen.

Hur ska Halimatoz förvaras?

- Förvara sprutorna i ytterförpackningen i kylskåp (mellan 2 °C och 8 °C).
- Vid behov (till exempel om du reser) kan Halimatoz förvaras vid rumstemperatur (upp till 25°C) under högst 21 dagar – se till att läkemedlet skyddas från ljus. När den förfyllda sprutan tas ur kylskåpet för att förvaras i rumstemperatur, **måste den användas inom 21 dagar**

eller kasseras, även om den senare läggs tillbaka i kylskåpet. Skriv upp datumet då den förfyllda sprutan tas ur kylskåpet för första gången, och datumet då den ska kasseras.

- Förvara alltid sprutorna i originalförpackningen fram till användningstillfället, för att skydda dem från ljus.
- Sprutorna får inte förvaras i stark värme eller kyla.
- Sprutorna får inte frysas.

Förvara Halimatoz och alla andra läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Vad behövs för att genomföra en injektion?

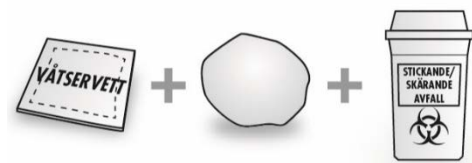
Lägg fram de saker som listas nedan på en ren, plan yta.

Följande saker från förpackningen:

- Halimatoz förfylld spruta/förfyllda sprutor (se *Figur A*). Varje spruta innehåller 40 mg/0,8 ml Halimatoz.

Följande saker, som inte finns i förpackningen (se *Figur B*):

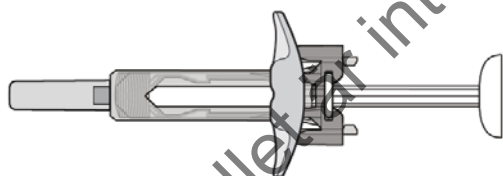
- En spritsudd
- En bomullstuss eller en bit gasväv
- Särskild behållare för kassering av vassa föremål



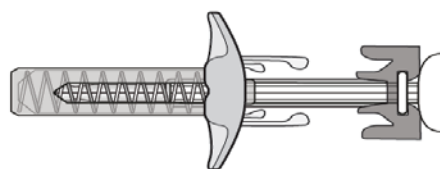
Figur B: saker som inte finns i förpackningen

Se avsnittet ”**4. Kassera använda sprutor**” i slutet av den här användarinstruktionen.

Innan du genomför injektionen



Figur C: nålskyddet är inte aktiverat – sprutan är klar för användning



Figur D: nålskyddet är aktiverat – använd inte sprutan

- Här är nålskyddet **INTE AKTIVERAT**.
- Sprutan är klar för användning (se *Figur C*).

- Här är nålskyddet **AKTIVERAT**.
- **ANVÄND INTE** sprutan (se *Figur D*).

Förbereda sprutan

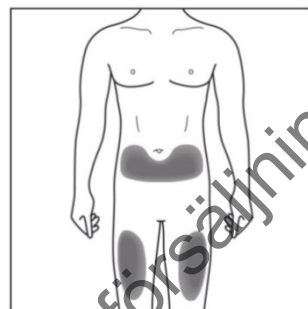
- För att göra injektionen lite mer behaglig bör du ta ut blisterförpackningen med sprutan från kylskåpet och låta den ligga öppen på arbetsytan i cirka 15 till 30 minuter, så att den värms till rumstemperatur.
- Ta ut sprutan från blisterförpackningen.
- Titta i sprutans fönster. Lösningen ska vara färglös till svagt gul, och klar till något opalskimrande. Om du ser partiklar och/eller missfärgningar ska du inte använda sprutan. Om du är osäker på om lösningen kan användas kan du rådgöra med apotekspersonal.

- Använd inte sprutan om den är trasig eller om nålskyddet har aktiverats. Lämna tillbaka sprutan och förpackningen till apoteket.
- Titta på utgångsdatumet (efter EXP) på sprutan. Använd inte sprutan om utgångsdatumet har passerats.

Kontakta apotekspersonal om du misstänker något fel på sprutan efter kontrollerna ovan.

5. Välja injektionsställe:

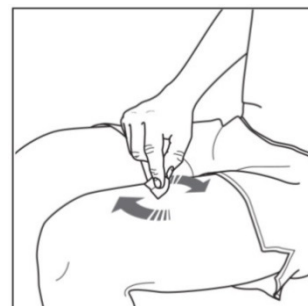
- Rekommendationen är att välja ett injektionsställe på framsidan av låren. Du kan också injicera i nedre delen av magen, men se till att välja ett ställe minst 5 cm från naveln (se *Figur E*).
- Välj ett nytt injektionsställe för varje injektion.
- Injicera inte i ett område där huden är öm, röd eller hård eller har fjällande utslag eller blåmärken, och undvik även områden med ärr eller bristningar. Om du har psoriasis ska du INTE injicera på ställen där det finns psoriasisplack.



Figur E: välj injektionsställe

6. Rengöra injektionsstället:

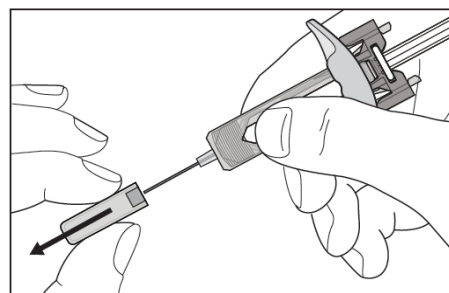
- Tvätta händerna noggrant med tvål och vatten.
- Rengör injektionsstället med en spritsudd i en cirkulär rörelse. Låt stället torka innan du injicerar (se *Figur F*).
- Rör inte vid det rengjorda området innan du injicerar.



Figur F: rengör injektionsstället

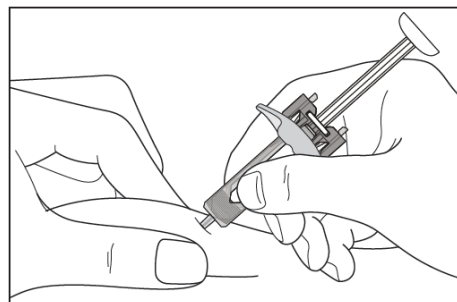
7. Genomföra injektionen:

- Dra försiktigt av nålhättan från sprutan med en rak rörelse (se *Figur G*).
- Kassera nålhättan.
- Du kan eventuellt se en droppe vätska vid nålspetsen. Det är helt normalt.



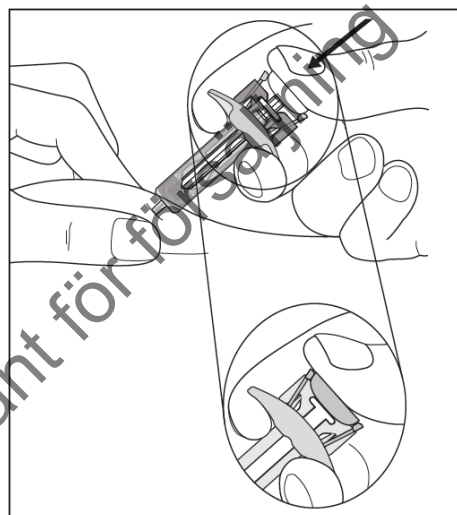
Figur G: dra av nålhättan

- Nyp försiktigt tag i huden på injektionsstället (se *Figur H*).
- Stick in nålen i huden enligt illustrationen.
- Tryck in nålen hela vägen för att se till att allt läkemedel sprutas in



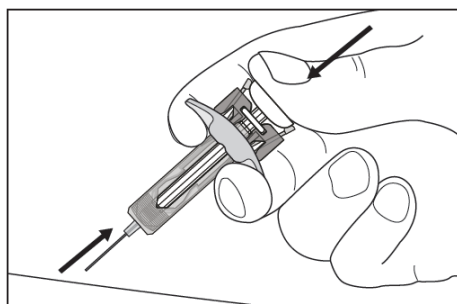
Figur H: stick in nålen

- Håll sprutan enligt illustrationen (se *Figur I*).
- Tryck långsamt in kolven så långt det går, tills kolvhuvudet är helt i linje med nålskyddets vingar.
- Håll kolven helt intryckt och håll kvar sprutan i 5 sekunder.



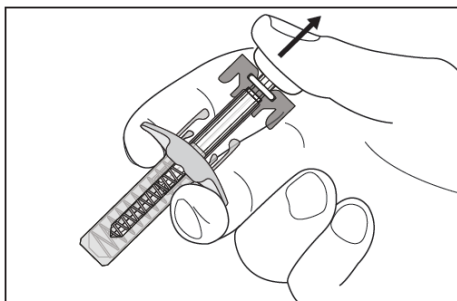
Figur I: håll sprutan

- Håll **kvar kolven i det helt intryckta läget** medan du försiktigt drar nålen rakt ut från injektionsstället, och släpp sedan huden (se *Figur J*).



Figur J: dra nålen rakt ut

- Släpp långsamt kolven och låt nålskyddet automatiskt täcka över nålen (se *Figur K*).
- En liten blödning kan uppstå på injektionsstället. Du kan trycka en bomullstuss eller en bit gasväv mot stället och hålla kvar i 10 sekunder. Gnugga inte på injektionsstället. Använd ett plåster om du vill.



Figur K: släpp kolven långsamt

8. Kassera använda sprutor:

- Släng den använda sprutan i en särskild behållare för vassa föremål (förslutningsbar och punkteringssäker). För din och andras säkerhet och hälsa får aldrig nålar och använda sprutor återanvändas.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga läkare eller apotekspersonal hur man kasserar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön. Alla oanvända produkter och avfall ska kasseras enligt lokala lagar och regler.



Om du har frågor, prata med en läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska som känner till Halimatoz.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till patienten

Halimatoz 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna adalimumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Din läkare kommer även ge dig ett **Patientkort**, som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om före Halimatoz ges till dig och under behandling med Halimatoz. Behåll detta **Patientkort** under hela behandlingen och i ytterligare 4 månader efter att du (eller ditt barn) fått den sista injektionen med Halimatoz.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Halimatoz är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Halimatoz
3. Hur du använder Halimatoz
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Halimatoz ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Användarinstruktion

1. Vad Halimatoz är och vad det används för

Halimatoz innehåller den aktiva substansen adalimumab, som påverkar kroppens immunförsvar.

Halimatoz är avsett för behandling av följande inflammatoriska sjukdomar:

- reumatoid artrit,
- polyartikulär juvenil idiopatisk artrit,
- entesitrelaterad artrit,
- ankyloserande spondylit,
- axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit,
- psoriasisartrit,
- psoriasis,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohns sjukdom,
- ulcerös kolit och
- uveit utan infektion.

Den aktiva substansen i Halimatoz, adalimumab, är en monoklonal antikropp. Monoklonala antikroppar är proteiner som fäster vid specifika mål i kroppen.

Målet för adalimumab är ett annat protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNF α), som förekommer i förhöjda halter vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan. Genom att binda till TNF α kan

Halimatoz minska inflammationen vid dessa sjukdomar.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Halimatoz används för att behandla reumatoid artrit hos vuxna. Om du har måttlig till svår aktiv reumatoid artrit, kommer du i regel först att få annan sjukdomsmodifierande behandling, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte har tillräcklig effekt kan läkaren ordinera Halimatoz för att behandla din reumatoida artrit.

Halimatoz kan också användas för att behandla svår, aktiv och progressiv reumatoid artrit som inte tidigare behandlats med metotrexat.

Halimatoz kan bromsa förstörelsen av brosk och skelett i lederna som sjukdomen orsakar och därmed öka din förmåga att utföra dagliga aktiviteter.

Halimatoz används vanligen tillsammans med metotrexat. Om din läkare bedömer att metotrexat är olämpligt, kan enbart Halimatoz ges.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit är inflammatoriska sjukdomar i lederna som vanligtvis debuterar under barndomen.

Halimatoz används för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos barn och ungdomar 2–17 år och entesitrelaterad artrit hos barn och ungdomar 6–17 år. Patienten kan först få andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte har tillräcklig effekt kan patienten få Halimatoz som behandling av polyartikulär juvenil idiopatisk artrit eller entesitrelaterad artrit.

Ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit

Ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit är inflammatoriska sjukdomar i ryggraden.

Halimatoz används för att behandla dessa sjukdomar hos vuxna. Om du har ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit så kommer du först att få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte har tillräcklig effekt så kommer du att få Halimatoz för att minska dina symtom.

Plackpsoriasis hos vuxna och barn

Plackpsoriasis är en inflammatorisk hudsjukdom som orsakar röda, flagiga och torra plack på huden som täcks av silvriga fjäll. Plackpsoriasis kan också involvera naglarna, som då kan smula sönder, bli tjockare och lyfta från nagelbädden, vilket kan vara smärtsamt. Psoriasis tros orsakas av en störning i kroppens immunsystem som leder till en ökad produktion av hudceller.

Halimatoz används för att behandla måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna. Halimatoz används också för att behandla svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar 4–17 år där lokal behandling på huden och UV-ljusbehandling inte har haft tillräcklig effekt eller inte är lämpligt.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna som beror på sjukdomen psoriasis.

Halimatoz används för att behandla psoriasisartrit hos vuxna. Halimatoz kan bromsa de skador på

brosk och ben i lederna som orsakas av sjukdomen, och förbättra den fysiska funktionen.

Hidradenitis suppurativa hos vuxna och ungdomar

Hidradenitis suppurativa (ibland kallat acne inversa) är en långvarig och ofta smärtsam inflammatorisk hudsjukdom. Symtomen kan vara ömma noduli (knölar) och abscesser (bölder) som kan läcka var. Sjukdomen påverkar vanligen specifika områden av huden, t.ex. under bröstet, armhållorna, insidan av låren, ljumsken och rumpan. Ärrbildning kan också uppstå i de påverkade områdena.

Halimatoz används för att behandla hidradenitis suppurativa hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder. Halimatoz kan minska antalet knölar och bölder du har samt smärtan som ofta är kopplad till sjukdomen. Du kanske först får andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte har tillräcklig effekt kommer du att få Halimatoz.

Crohns sjukdom hos vuxna och barn

Crohns sjukdom är en inflammatorisk tarmsjukdom.

Halimatoz används för att behandla Crohns sjukdom hos vuxna och barn 6–17 år. Om du har Crohns sjukdom kommer du först att få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt kommer du att få Halimatoz för att minska dina symtom på Crohns sjukdom.

Ulcerös kolit

Ulcerös kolit är en inflammatorisk tarmsjukdom.

Halimatoz används för att behandla ulcerös kolit hos vuxna. Om du har ulcerös kolit kommer du först att få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte har tillräcklig effekt så kommer du att få Halimatoz för att minska dina symtom från sjukdomen.

Uveit utan infektion hos vuxna och barn

Uveit är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat. Inflammationen kan leda till försämrad syn och/eller förekomst av floaters i ögat (svarta prickar eller tunna linjer som rör sig över synfältet). Halimatoz verkar genom att minska denna inflammation.

Halimatoz används för att behandla

- vuxna med uveit utan infektion där inflammationen påverkar bakre delen av ögat
- barn från 2 års ålder med kronisk uveit utan infektion där inflammationen påverkar främre delen av ögat.

2. Vad du behöver veta innan du använder Halimatoz

Använd inte Halimatoz:

- om du är allergisk mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en allvarlig infektion, inklusive tuberkulos, sepsis (blodförgiftning) eller någon annan typ av opportunistisk infektion (sällsynta infektioner som kan uppstå vid nedsatt immunförsvar). Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har symtom på infektioner, t.ex. feber, sår, trötthetskänsla eller tandproblem (se "Varningar och försiktighet").
- om du har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att berätta för din läkare om du har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma (se "Varningar och försiktighet")

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Halimatoz.

Allergisk reaktion

- Om du får allergiska reaktioner med symtom såsom trångghetskänsla i bröstet, väsande andning, yrsel, svullnad eller utslag, ska du sluta injicera Halimatoz och kontakta din läkare omgående eftersom dessa reaktioner i sällsynta fall kan vara livshotande.

Infektion

- Om du har någon infektion, inklusive långvariga eller lokala infektioner (t.ex. bensår) måste du rådgöra med din läkare innan du börjar med Halimatoz. Om du är osäker, kontakta din läkare.
- Du kanske lättare får infektioner när du får behandling med Halimatoz. Denna risk kan öka om du har nedsatt lungfunktion. Dessa infektioner kan vara allvarliga och omfatta tuberkulos, infektioner orsakade av virus, svamp, parasiter eller bakterier eller andra sällsynta smittämnen, eller sepsis (blodförgiftning).
- I sällsynta fall kan dessa infektioner bli livshotande. Det är viktigt att berätta för din läkare om du får symtom såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda Halimatoz.

Tuberkulos

- Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med adalimumab, kommer läkaren att undersöka dig för tecken och symtom på tuberkulos innan behandling med Halimatoz påbörjas. Det innebär en grundlig sjukdomshistoria och screeningundersökningar (t.ex. lungröntgen och en tuberkulintest). Utförandet och resultaten av dessa tester ska anges på ditt patientkort. Det är mycket viktigt att du berättar för din läkare om du någonsin har haft tuberkulos, eller om du har varit i nära kontakt med någon som har haft tuberkulos. Tuberkulos kan utvecklas under behandling även om du har fått förebyggande behandling. Om symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktnedgång, apati, lätt feber), eller om någon annan infektion uppkommer under eller efter behandlingen, måste du genast berätta detta för din läkare.

Resor/återkommande infektioner

- Tala om för din läkare om du har bott eller rest i regioner där svampinfektioner såsom histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos är vanliga.
- Tala om för din läkare om du tidigare har haft problem med återkommande infektioner eller andra åkommor som ökar risken för infektioner.

Hepatit B-virus

- Tala om för din läkare om du är bärare av hepatit B virus (HBV), om du har en aktiv HBV-infektion eller om du tror att du löper risk att få HBV. Din läkare bör testa dig för Hepatit B. Adalimumab kan reaktivera HBV-infektionen hos personer som bär på detta virus. I vissa sällsynta fall, speciellt ifall du tar andra läkemedel som hämmar immunförsvaret, kan reaktivering av HBV-infektionen vara livshotande.

Ålder över 65 år

- Om du är över 65 år kan du vara mer känslig för infektioner när du använder Halimatoz. Du och din läkare ska vara särskilt uppmärksamma på tecken på infektion då du behandlas med

Halimatoz. Det är viktigt att tala om för din läkare om du får symtom på infektion, såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär.

Operationer eller tandingrepp

- Om du ska genomgå en operation eller ett tandingrepp inom kort, ska du informera din läkare om att du tar Halimatoz. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda Halimatoz.

Demyeliniserande sjukdom

- Om du har eller utvecklar en demyeliniserande sjukdom (en sjukdom som påverkar det skyddande skiktet runt nerverna) såsom multipel skleros (MS), kommer din läkare att göra en bedömning om du kan få eller ska fortsätta behandlas med Halimatoz. Berätta omedelbart för din läkare om du får symtom såsom ändringar i synen, svaghet i armar eller ben, eller domningar eller stickningar någonstans på kroppen.

Vacciner

- Vissa vacciner innehåller levande men försvagade bakterier eller virus, och sådana vacciner ska inte ges under behandlingen med Halimatoz eftersom det kan leda till infektioner. Kontrollera med din läkare innan du vaccineras. Det rekommenderas att barn, om möjligt, får alla vaccin som de ska ha enligt riktlinjerna för deras ålder innan behandlingen påbörjas. Om du behandlas med Halimatoz under en graviditet så kan ditt nyfödda barn ha en ökad risk för att få en infektion i upp till fem månader efter den sista dosen du fick under graviditeten. Det är viktigt att du berättar för barnläkaren och annan sjukvårdspersonal om att du har använt Halimatoz under din graviditet så att de kan avgöra när ditt nyfödda barn ska vaccineras.

Hjärtsvikt

- Det är viktigt att tala om för din läkare om du har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma. Om du har mild hjärtsvikt och behandlas med Halimatoz, måste dina hjärtproblem övervakas noggrant av din läkare. Om du utvecklar nya symtom eller om dina symtom på hjärtsvikt förvärras (t.ex. andfåddhet eller svullna fötter), måste du kontakta din läkare omedelbart.

Feber, blåmärken, blödningar eller blekhet

- Hos vissa patienter klarar inte kroppen att tillverka tillräckligt av de blodceller som bekämpar infektioner eller stoppar blödningar. Om du får feber som inte går ner, om du lätt får blåmärken, blöder lätt eller ser mycket blek ut ska du omedelbart ringa din läkare. Din läkare kan då besluta att behandlingen ska avbrytas.

Cancer

- Mycket sällsynta fall av vissa cancertyper har förekommit hos barn och vuxna som behandlas med adalimumab eller andra TNF α -blockerare. Patienter med svårare reumatoid artrit som har haft sjukdomen under längre tid kan ha en förhöjd risk att utveckla lymfom och leukemi (cancertyper som påverkar blodkropparna och benmärgen). Om du behandlas med Halimatoz kanske risken ökar för att utveckla lymfom, leukemi eller annan cancertyp. Vid sällsynta tillfällen har en specifik och allvarlig typ av lymfom observerats hos patienter som använder adalimumab. Vissa av dessa patienter behandlades också med läkemedlen azatioprin eller merkaptopurin. Berätta för din läkare om du tar azatioprin eller merkaptopurin tillsammans med Halimatoz.
- Fall av icke-melanom hudcancer har förekommit hos patienter som behandlas med adalimumab. Om nya områden med hudskador uppstår under eller efter behandling eller om befintliga märken eller skadade områden ändrar utseende, ska du berätta detta för din läkare.

- Andra cancerformer än lymfom har i vissa fall rapporterats hos patienter med lungsjukdomen kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) som behandlats med en annan TNF α -blockerare. Om du har KOL, eller är storrökare, ska du diskutera med din läkare huruvida det är lämpligt att behandla dig med TNF α -blockerare.

Autoimmuna sjukdomar

- I sällsynta fall kan behandling med Halimatoz ge ett lupusliknande syndrom. Kontakta din läkare om symtom som ihållande, oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet uppstår.

Barn och ungdomar

- Ge inte Halimatoz till barn som har polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och är under 2 år.
- Ge inte Halimatoz till barn som har plackpsoriasis eller ulcerös kolit och är under 4 år.
- Ge inte Halimatoz till barn som har Crohns sjukdom och är under 6 år.
- Använd inte den förfyllda injektionspennan med 40 mg för andra doser än just 40 mg.

Andra läkemedel och Halimatoz

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Halimatoz kan tas tillsammans med metotrexat eller vissa sjukdomsmodifierande anti-reumatiska medel (sulfasalazin, hydroxiklorokin, leflunomid och guldberedningar för injektion), kortikosteroider eller smärtstillande läkemedel, inklusive icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID).

Du ska inte använda Halimatoz tillsammans med läkemedel som innehåller de aktiva substanserna anakinra eller abatacept eftersom det ökar risken för allvarliga infektioner. Kombinationen av adalimumab eller andra TNF-antagonister och anakinra eller abatacept rekommenderas inte eftersom det kan öka risken för infektioner, inklusive allvarliga infektioner och andra eventuella effekter. Om du har frågor, kontakta din läkare.

Graviditet och amning

- Du bör överväga att använda adekvat preventivmetod för att förhindra graviditet när du använder Halimatoz och fortsätta använda det i minst 5 månader efter den sista behandlingen med Halimatoz.
- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.
- Halimatoz ska endast användas under graviditet om det behövs.
- Enligt en graviditetsstudie fanns ingen ökad risk för fosterskador när mamman hade fått adalimumab under graviditeten jämfört med mammor med samma sjukdom som inte använt adalimumab.
- Halimatoz kan användas under amning.
- Om du får Halimatoz under din graviditet, så kan ditt nyfödda barn ha en ökad risk för att få en infektion.
- Det är viktigt att du berättar för barnläkaren och annan sjukvårdspersonal om att du använde Halimatoz under din graviditet innan ditt nyfödda barn ska vaccineras. (För mer information om vacciner se avsnittet "Varningar och försiktighet").

Körförmåga och användning av maskiner

Halimatoz kan ha en liten påverkan på din förmåga att köra bil, cykla eller använda maskiner. En

känsla av att rummet snurrar (svindel) samt synstörningar kan inträffa när Halimatoz används.

Halimatoz innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 0,8 ml dos, och är näst intill 'natriumfritt'.

3. Hur du använder Halimatoz

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Halimatoz finns tillgänglig som en injektionspenna à 40 mg samt förfyllda sprutor à 20 mg och 40 mg så att patienter kan administrera en fullständig dos på 20 mg eller 40 mg..

Reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska bevis på ankyloserande spondylit		
Ålder och kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska läkemedlet tas?	Anmärkningar
Vuxna	40 mg varannan vecka som en enkel dos	Vid reumatoid artrit används metotrexat tillsammans med Halimatoz. Om metotrexat inte är lämpligt för dig kan Halimatoz användas enbart. Om du har reumatoid artrit och inte får metotrexat tillsammans med Halimatoz kan dosen bli 40 mg adalimumab varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit		
Ålder och kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska läkemedlet tas?	Anmärkningar
Barn (från 2 års ålder), ungdomar och vuxna som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Ej aktuellt
Barn (från 2 års ålder), ungdomar och vuxna som väger från 10 kg till mindre än 30 kg	20 mg varannan vecka	Ej aktuellt

Entesitrelaterad artrit		
Ålder och kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska läkemedlet tas?	Anmärkningar
Barn, ungdomar och vuxna från 6 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Ej aktuellt
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger från 15 kg till mindre än 30 kg	20 mg varannan vecka	Ej aktuellt

Psoriasis		
Ålder och kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska läkemedlet tas?	Anmärkningar
Vuxna	Startdos på 80 mg (som två injektioner à 40 mg på samma dag) som följs av 40 mg som ges varannan vecka, med början en vecka efter startdosen.	Du ska fortsätta använda Halimatoz så länge din läkare ordinerar detta. Om dosen inte har tillräcklig effekt kan din läkare öka till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Plackpsoriasis hos barn och ungdomar		
Ålder och kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska läkemedlet tas?	Anmärkningar
Barn och ungdomar 4–17 år som väger 30 kg eller mer	Startdos på 40 mg, följt av 40 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Ej aktuellt
Barn och ungdomar 4–17 år som väger från 15 kg till mindre än 30 kg	Startdos på 20 mg, följt av 20 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.	Ej aktuellt

Hidradenitis suppurativa		
Ålder och kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska läkemedlet tas?	Anmärkningar
Vuxna	Startdos på 160 mg (som fyra injektioner à 40 mg på samma dag eller två injektioner à 40 mg per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (som två injektioner à 40 mg på samma dag) två veckor senare. Efter ytterligare två veckor fortsätter behandlingen med 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka, enligt din läkares ordination.	Du bör använda en bakteriedödande lösning dagligen på de områden som är påverkade.
Ungdomar 12–17 år som väger 30 kg eller mer	Startdos på 80 mg (som två injektioner à 40 mg på samma dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka senare.	Om dosen inte har tillräcklig effekt kan din läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. Du bör använda en bakteriedödande lösning dagligen på de områden som är påverkade.

Crohns sjukdom		
Ålder och kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska läkemedlet tas?	Anmärkningar
Vuxna	Startdos på 80 mg (som två injektioner à 40 mg på samma dag), följt av 40 mg varannan vecka med start två veckor senare. Om snabbare förbättring är nödvändig, kan du få en startdos på 160 mg (som fyra injektioner à 40 mg på samma dag eller två injektioner à 40 mg per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (som två injektioner à 40 mg på samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Om dosen inte har tillräcklig effekt kan läkaren öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Crohns sjukdom hos barn och ungdomar		
Ålder och kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska läkemedlet tas?	Anmärkningar
Barn och ungdomar 6–17 år som väger 40 kg eller mer	Startdos på 80 mg (som två injektioner à 40 mg på samma dag), följt av 40 mg varannan vecka med början två veckor senare. Om ett snabbare svar behövs kan läkaren ordinera en startdos på 160 mg (som fyra injektioner à 40 mg på samma dag eller som två injektioner à 40 mg per dag under två dagar i följd) följt av 80 mg (som två injektioner à 40 mg på samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Om dosen inte har tillräcklig effekt kan läkaren öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg	Startdos på 40 mg, följt av 20 mg varannan vecka med början två veckor senare. Om ett snabbare svar behövs kan läkaren ordinera en startdos på 80 mg (som två injektioner à 40 mg per dag på samma dag) följt av 40 mg två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.	Om dosen inte har tillräcklig effekt kan läkaren öka dosen till 20 mg varje vecka.

Ulcerös kolit		
Ålder och kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska läkemedlet tas?	Anmärkningar
Vuxna	Startdos på 160 mg (som fyra injektioner à 40 mg på samma dag eller som två injektioner à 40 mg per dag under två dagar i följd) följt av 80 mg (som två injektioner à 40 mg samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Om dosen inte har tillräcklig effekt kan läkaren öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Uveit utan infektion		
Ålder och kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska läkemedlet tas?	Anmärkningar
Vuxna	Startdos på 80 mg (som två injektioner à 40 mg), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen.	Vid uveit utan infektion kan kortikosteroider, eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet, fortsätta att tas under behandling med Halimatoz. Halimatoz kan även ges enbart. Du ska fortsätta använda Halimatoz så länge din läkare ordinerar detta.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka tillsammans med metotrexat	Läkaren kan också ordinera en startdos på 80 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger mindre än 30 kg	20 mg varannan vecka tillsammans med metotrexat	Läkaren kan också ordinera en startdos på 40 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen.

Hur Halimatoz ges

Halimatoz ges via en injektion under huden (subkutant).

Detaljerade instruktioner om hur Halimatoz ska injiceras finns i avsnitt 7, **"Användarinstruktion"**.

Om du har använt mer Halimatoz än du borde

Om du råkar injicera Halimatoz oftare än vad du har ordinerats, kontakta din läkare eller apotekspersonal och berätta att du har tagit för mycket av läkemedlet. Ta alltid med dig den yttre kartongen, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Halimatoz

Om du glömmar bort att ge dig själv en injektion, ska du ta en dos av Halimatoz så snart du kommer

ihåg det. Ta sedan din nästa dos på den bestämda dagen som du skulle ha gjort, om du inte hade glömt bort en dos.

Om du slutar att använda Halimatoz

Beslutet att sluta använda Halimatoz ska diskuteras med din läkare. Dina symtom kan återkomma då behandlingen avslutas.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. De flesta biverkningar är milda till måttliga. Vissa kan emellertid vara allvarliga och kräva behandling. Biverkningar kan uppträda upp till minst 4 månader, eller ännu senare, efter den sista Halimatoz-injektionen.

Sök vård omedelbart om du upplever något av följande tecken på allergisk reaktion eller hjärtsvikt:

- allvarliga utslag, nässelutslag ;
- svullet ansikte, svullna händer, fötter;
- ansträngd andning, svårt att svälja;
- andnöd vid ansträngning eller i liggande position eller om fötterna svullnar.

Berätta för din läkare så fort som möjligt om du märker något av följande:

- tecken och symtom på infektion såsom feber, illamående, sår, tandproblem, brännande känsla då man kissar, svaghets- eller trötthetskänsla eller hosta,
- symtom på nervproblem, till exempel stickningar, känselbortfall, dubbelseende eller arm- eller benvsvaghet,
- tecken på hudcancer, till exempel en bula eller ett öppet sår som inte läker,
- tecken och symtom på blodsjukdomar såsom långvarig feber, blåmärken, blödning, blekhet.

Följande biverkningar har observerats vid användning av adalimumab:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- reaktioner på injektionsstället (inklusive smärta, svullnad, rodnad eller klåda);
- luftvägsinfektioner (inklusive förkylning, rinnande näsa, bihåleinflammation, lunginflammation);
- huvudvärk;
- buksmärta (ont i magen);
- illamående och kräkning;
- hudutslag;
- smärta i musklerna.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning och influensa);
- infektioner i tarmarna (inklusive gastroenterit);
- hudinfektioner (inklusive cellulit och bältros);
- öroninfektioner;
- muninfektioner (inklusive tandinfektioner och munsår);
- infektioner i könsorganen;
- urinvägsinfektioner;
- svampinfektioner;
- ledinfektioner;

- godartade tumörer;
- hudcancer;
- allergiska reaktioner (inklusive säsongssallergi);
- uttorkning;
- humörsvängningar (inklusive depression);
- oro;
- problem att sova;
- känselstörningar såsom stickningar, myrkrypningar eller domning;
- migrän;
- symtom på nervrotskompression (med smärta i korsryggen och bensmärta);
- synstörningar;
- ögoninflammation;
- inflammation i ögonlocket och ögonsvullnad;
- svindel (känsla av att rummet snurrar);
- känsla av att hjärtat slår snabbt;
- högt blodtryck;
- rodnad;
- blödning (blåmärken);
- hosta;
- astma;
- andfåddhet;
- blödning i magtarmkanalen;
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppblåsthet, halsbränna);
- sura uppstötningar;
- torra ögon och torr mun;
- klåda;
- kliande utslag;
- blåmärken;
- hudinflammation (som eksem);
- sköra naglar på fingrar och tår;
- ökad svettning;
- håravfall;
- nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis;
- muskelspasmer;
- blod i urinen;
- njurproblem;
- bröstsmärta;
- ödem (vätskeansamling i kroppen som gör att de berörda vävnaderna svullnar);
- feber;
- sänkt antal blodplättar (trombocyter) vilket ökar risken för blödning eller blåmärken;
- försämrad läkning.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- ovanliga infektioner (till exempel tuberkulos och andra infektioner) som kan uppstå då motståndskraften mot sjukdomar är nedsatt;
- neurologiska infektioner (inklusive hjärnhinneinflammation orsakad av virus);
- ögoninfektioner;
- bakterieinfektioner;
- divertikulit (inflammation och infektion av tjocktarmen);
- cancer, inklusive cancer som påverkar lymfsystemet (lymfom) och melanom (en typ av hudcancer);
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (yttrar sig oftast som sjukdomen sarkoidos);

- vaskulit (inflammation i blodkärlen);
- skakningar;
- neuropati (nervskador);
- stroke (slaganfall);
- dubbelseende;
- hörselbortfall, ringande;
- känsla av att hjärtat slår oregelbundet såsom ett missat hjärtslag;
- hjärtproblem som kan orsaka andfåddhet eller svullna fötter;
- hjärtinfarkt;
- ett bräck i den stora artärväggen, inflammation och koagel i en ven, blockering av ett blodkärl;
- lungsjukdom som ger andfåddhet (inklusive lunginflammation);
- lungemboli (blockering i en lungartär);
- pleural effusion (onormal vätskeansamling mellan lungor och bröstorg);
- inflammation i bukspottkörteln som orsakar svår smärta i buken och ryggen;
- svårighet att svälja;
- ansiktsödem (svullnad);
- gallblåseinflammation, gallstenar;
- fettlever (fettansamling i levercellerna);
- nattliga svettningar;
- ärr;
- onormalt muskelsönderfall;
- SLE, systemisk lupus erythematosus (en immunsjukdom som innefattar inflammation av huden, hjärtat, lungor, leder och andra organsystem);
- störd sömn;
- impotens;
- inflammationer.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)

- leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg);
- allvarlig allergisk reaktion med chock;
- MS, multipel skleros;
- nervrubbing (såsom inflammation i synnerven till ögat och Guillain-Barré syndrom, ett tillstånd som kan orsaka muskelsvaghet, känselrubbingar, stickningar i armar och överkropp);
- hjärtstopp;
- lungfibros (ärrbildning i lungan);
- tarmperforation (hål i tarmväggen);
- hepatit (leverinflammation);
- reaktivering av hepatit B-infektion;
- autoimmun hepatit (leverinflammation orsakad av kroppens eget immunsystem);
- kutan vaskulit (inflammation av blodkärlen i huden);
- Stevens-Johnson syndrom (en livshotande reaktion med influensaliknande symtom och hudutslag med blåsor);
- ansiktsödem (svullnad) associerat med allergiska reaktioner;
- erytema multiforme (inflammatoriska hudutslag);
- lupus-liknande syndrom ;
- angioödem (lokal svullnad i huden)
- lichenoida hudreaktioner (kliande röd-lila hudutslag).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- hepatosplenisk T-cellslymfom (en sällsynt blodcancer som ofta är dödlig);
- Merkel-cellcarcinom (en sorts hudcancer);

- Kaposi sarkom, en sällsynt cancer förknippad med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden.
- leversvikt;
- förvärrande av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (ser ut som hudutslag och åtföljs av muskelsvaghet).

Vissa biverkningar som observerats med adalimumab kanske inte uppvisar symtom och kan endast påvisas genom blodprover. Dessa omfattar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- låga blodvärden för vita blodceller;
- låga blodvärden för röda blodceller;
- förhöjda lipider i blodet;
- förhöjda leverenzym.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- höga blodvärden för vita blodceller;
- låga blodvärden för blodplättar;
- förhöjd urinsyra i blodet;
- avvikande blodvärden för natrium;
- låga blodvärden för kalcium;
- låga blodvärden för fosfat;
- högt blodsocker;
- höga blodvärden för laktatdehydrogenas;
- autoantikroppar i blodet;
- låga blodvärden för kalium.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- förhöjda värden av bilirubin (blodprov för levern).

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)

- låga blodvärden för vita blodceller, röda blodceller och blodplättar.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Halimatoz ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etikett/blister/kartong efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får inte frysas. Får inte skakas.

Förvara injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Alternativ förvaring:

Vid behov (till exempel om du reser) kan Halimatoz förvaras vid rumstemperatur (upp till 25°C) under högst 21 dagar – se till att läkemedlet skyddas från ljus. När den förfyllda injektionspennan tas ur kylskåpet för att förvaras i rumstemperatur, **måste den användas inom 21 dagar eller kasseras**, även om den senare läggs tillbaka i kylskåpet.

Du ska skriva upp datumet då den förfyllda sprutan tas ur kylskåpet för första gången, och datumet då den ska kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är adalimumab. Varje förfylld injektionspenna innehåller 40 mg adalimumab i 0,8 ml lösning.
- De andra innehållsämnen är adipinsyra, citronsyramonohydrat, natriumklorid, mannitol, polysorbat 80, saltsyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Halimatoz 40 mg injektionsvätska, lösning för injektion i en förfylld injektionspenna kommer i en steril lösning med 40 mg adalimumab löst i 0,8 ml lösning, som är klar till något opalskimrande och färglös till svagt gul.

Halimatoz tillhandahålls i en förfylld spruta för engångsbruk som monterats i en trekantig injektionspenna (SensReady) med transparent fönster och etikett. Sprutan i pennan är tillverkad av typ I-glas, har en nål i rostfritt stål och ett inre nålskydd av gummi, och innehåller 0,8 ml lösning.

Varje förpackning innehåller 1 eller 2 förfyllda injektionspennor med Halimatoz.

Varje multiförpackning innehåller 6 (3 × 2) förfyllda injektionspennor med Halimatoz.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Halimatoz finns tillgängligt som förfylld spruta samt som förfylld injektionspenna (SensReady).

Innehavare av godkännande för försäljning

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österrike

Tillverkare

Sandoz GmbH Schaffhausen
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Österrike

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa

Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ

Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S

Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal

Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.

Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS

Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.

Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd

Tel: +353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.

Tel: +39 02 96541

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Τηλ: +357 22 69 0690

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas

Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/saTél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.

Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.

Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH

Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.

Tel: +351 21 196 40 00

România

Sandoz SRL

Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.

Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka

Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S

Puh/Tel: +358 010 6133 400

United Kingdom

Sandoz Limited

Tel: +44 1276 69 8020

Latvija

Sandoz d.d. Pārštāvniecība Latvijā

Tel: +371 67 892 006

Denna text ändrades senast

Övriga informationskällor

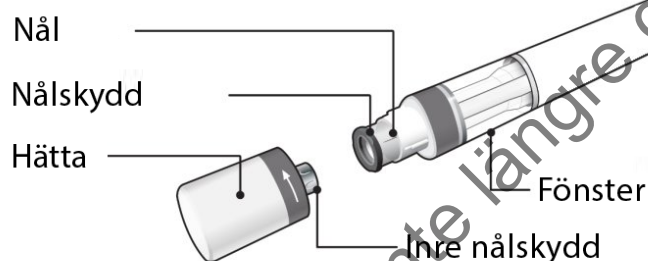
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

7. Användarinstruktion

Det är viktigt att du följer de här instruktionerna för att minska risken för infektioner och för att säkerställa att du använder läkemedlet på rätt sätt.

Läs den här användarinstruktionen noggrant så att du förstår dem och kan följa dem innan du börjar injicera Halimatoz. Din vårdgivare kommer att visa dig hur du förbereder och injicerar Halimatoz på rätt sätt med den förfyllda pennan innan du själv får använda den för första gången. Prata med din vårdgivare om du har frågor.

Förfylld SensoReady-injektionspenna med Halimatoz



Figur A: Halimatoz SensoReady-injektionspennans delar

I Figur A visas injektionspennan med avtagen hätta. **Ta inte av** hättan förrän du är redo att genomföra injektionen.

Det är viktigt att du:

- **inte öppnar** ytterförpackningen förrän du är redo att använda injektionspennan.
- **inte använder** injektionspennan om förseglingen på ytterförpackningen eller säkerhetsplomberingen har brutits.
- **aldrig låter** pennan ligga framme oöversatt så att andra kan hantera den.
- **inte skakar** injektionspennan.
- **inte använder** injektionspennan om du tappat den och den ser skadad ut, eller om du tappat den när hättan har tagits av.
- injicerar Halimatoz 15–30 minuter efter att du tagit ut pennan ur kylskåpet, så att injektionen blir mer behaglig.
- kasserar den använda injektionspennan omedelbart efter att du har använt den. **Använd aldrig en injektionspenna mer än en gång.** Se avsnittet ”8. Kassera använda injektionspennor” i slutet av den här användarinstruktionen.

Hur ska injektionspennan förvaras?

- Förvara injektionspennan i ytterförpackningen i kylskåp (mellan 2 °C och 8 °C).

- Vid behov (till exempel om du reser) kan Halimatoz förvaras vid rumstemperatur (upp till 25°C) under högst 21 dagar – se till att läkemedlet skyddas från ljus. När den förfyllda injektionspennan tas ur kylskåpet för att förvaras i rumstemperatur, **måste den användas inom 21 dagar eller kasseras**, även om den senare läggs tillbaka i kylskåpet. Skriv upp datumet då den förfyllda injektionspennan tas ur kylskåpet för första gången, och datumet då den ska kasseras.
- Förvara alltid injektionspennan i originalförpackningen fram till användningstillfället, för att skydda den från ljus.
- Injektionspennan får inte förvaras i stark värme eller kyla.
- Injektionspennan får inte frysas.

Förvara Halimatoz och alla andra läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Vad behövs för att genomföra en injektion?

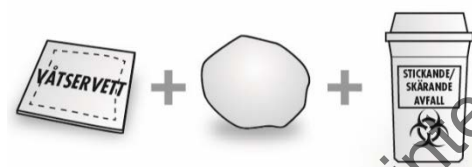
Lägg fram de saker som listas nedan på en ren, plan yta.

Följande saker från förpackningen:

- Halimatoz förfylld(a) SensoReady-injektionspenna/-injektionspennor (se Figur A). Varje injektionspenna innehåller 40 mg/0,8 ml Halimatoz.

Följande saker, som inte finns i förpackningen (se Figur B):

- En spritsudd
- En bomullstuss eller en bit gasväv
- Särskild behållare för kassering av vassa föremål



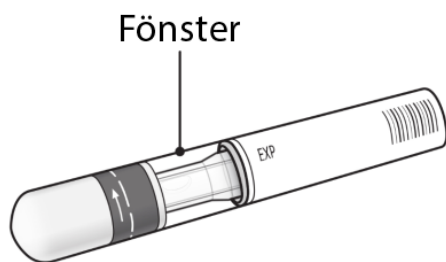
Figur B: saker som inte finns i förpackningen

Se avsnittet “8. **Kassera använda sprutor**” i slutet av den här användarinstruktionen.

Innan du genomför injektionen

Förbereda injektionspennan

- För att göra injektionen lite mer behaglig bör du ta ut injektionspennan från kylskåpet 15 till 30 minuter före injektionen, så att den värms till rumstemperatur.
- Titta i injektionspennans fönster. Lösningen ska vara färglös till svagt gul, och klar till något opalskimrande. **Använd inte injektionspennan** om du ser partiklar och/eller missfärgningar. Om du är osäker på om lösningen kan användas kan du rådöra med apotekspersonal



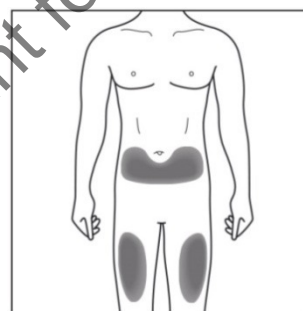
Figur C: Säkerhetskontroller före injektionen

- Titta på utgångsdatumet (efter EXP) på injektionspennan. Använd inte pennan om utgångsdatumet har passerats.
- Använd inte injektionspennan om säkerhetsplomberingen har brutits.

Kontakta apotekspersonal om du misstänker något fel på injektionspennan efter kontrollerna ovan.

1. Välja injektionsställe:

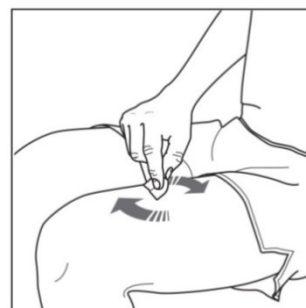
- Rekommendationen är att välja ett injektionsställe på framsidan av låren. Du kan också injicera i nedre delen av magen, men se till att välja ett ställe minst 5 cm från naveln (se Figur D).
- Välj ett nytt injektionsställe för varje injektion.
- Injicera inte i ett område där huden är öm, röd eller hård eller har fjällande utslag eller blåmärken, och undvik även områden med ärr eller bristningar. Om du har psoriasis ska du INTE injicera på ställen där det finns psoriasisplack.



Figur D: välj injektionsställe

2. Rengöra injektionsstället:

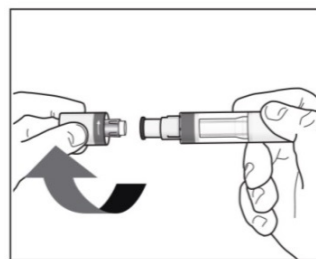
- Tvätta händerna noggrant med tvål och vatten.
- Rengör injektionsstället med en spritsudd i en cirklande rörelse. Låt stället torka innan du injicerar (se Figur E).
- Rör inte vid det rengjorda området innan du injicerar.



Figur E: rengör injektionsstället

3. Ta av hättan från pennan:

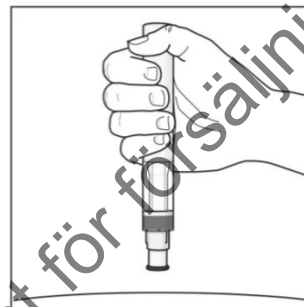
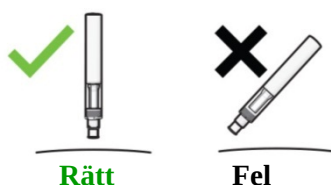
- Ta inte av hättan förrän du är redo att använda injektionspennan.
- Vrid av hättan i pilarnas riktning (se *Figur F*).
- När du har tagit av hättan ska den kasseras. **Sätt inte tillbaka hättan.**
- Använd injektionspennan inom 5 minuter efter att du tagit av hättan.
- Du kan eventuellt se några droppar vid nålspetsen. Det är helt normalt.



Figur F: ta av hättan

4. Hålla injektionspennan:

- Håll pennan i 90 graders vinkel mot den rengjorda injektionsstället (se *Figur G*).



Figur G: håll pennan

Genomföra injektionen

Läs detta noggrant innan du injicerar

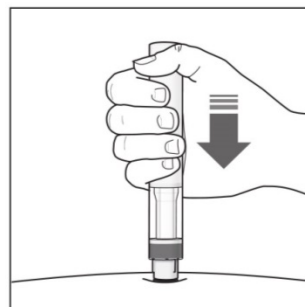
Under injektionen kommer du att höra **två höga klickljud**:

- Det **första klicket** innebär att injektionen har **påbörjats**.
- Flera sekunder senare hörs ett **andra klick** som betyder att injektionen **nästan** är klar.

Du måste fortsätta hålla pennan tryckt mot huden tills en **grön indikator** fyller fönstret och slutar röra sig.

5. Påbörja injektionen:

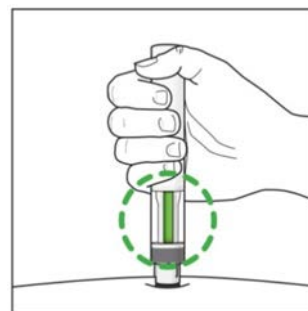
- Tryck injektionspennan stadigt mot huden för att påbörja injektionen (se *Figur H*).
- Det **första klicket** hörs när injektionen har påbörjats.
- **Fortsätt att hålla** pennan stadigt mot huden.
- Den **gröna indikatorn** visar injektionsförloppet.



Figur H: påbörja injektionen

6. Slutföra injektionen:

- Lyssna efter det **andra klicket**, som betyder att injektionen **nästan** är klar.
- Kontrollera att den **gröna indikatorn** har fyllt fönstret och slutat röra sig (se *Figur I*).
- Nu kan du ta ut pennan.



Figur I: slutför injektionen

Efter injektionen

7. Kontrollera att den gröna indikatorn fyller fönstret (se *Figur J*):

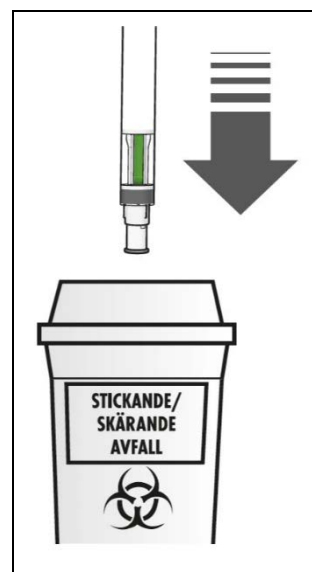
- Det innebär att läkemedlet har injicerats. Om den gröna indikatorn inte syns, kontakta din läkare.
- En liten blödning kan uppstå på injektionsstället. Du kan trycka en bomullstuss eller en bit gasväv mot stället och hålla kvar i 10 sekunder. Gnugga inte på injektionsstället. Använd ett plåster om du vill.



Figur J: kontrollera den gröna indikatorn

8. Kassera använda injektionspennor:

- Släng den använda injektionspennan i en särskild behållare för vassa föremål (förslutningsbar och punkteringssäker). För din och andras säkerhet och hälsa får aldrig injektionspennor återanvändas.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga läkare eller apotekspersonal hur man kasserar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön. Alla oanvända produkter och avfall ska kasseras enligt lokala lagar och regler.



Om du har frågor, prata med en läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska som känner till Halimatoz.