BILAGA 1

PRODUKTRESUMÈ

▼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

Hukyndra 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Hukyndra 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Hukyndra 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

En 0,4 ml endos förfylld spruta innehåller 40 mg adalimumab.

Hukyndra 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

En 0,4 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.

Klar och färglös injektionsvätska, lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

Hukyndra i kombination med metotrexat är indicerat för:

- behandling av måttlig till svår, aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter när andra sjukdomsmodifierande anti-reumatiska läkemedel (DMARDs) inklusive metotrexat inte haft tillräcklig effekt.

- behandling av svår, aktiv och progredierande reumatoid artrit hos vuxna som inte tidigare behandlats med metotrexat.

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

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

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Hukyndra 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 DMARDs. Hukyndra 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

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

Axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit (AS)

Hukyndra är indicerat för behandling av svår aktiv AS hos vuxna som inte svarat tillfredsställande på konventionell behandling.

Axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS

Hukyndra 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 (NSAID).

Psoriasisartrit

Hukyndra är indicerat för behandling av aktiv och progredierande psoriasisartrit hos vuxna när andra DMARDs 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

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

Pediatriska patienter med plackpsoriasis

Hukyndra 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)

Hukyndra är indicerat för behandling av måttlig till svår, aktiv HS (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

Hukyndra 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.

Pediatriska patienter med Crohns sjukdom

Hukyndra är indicerat för behandling av måttlig till svår, aktiv Crohns sjukdom hos pediatriska 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

Hukyndra 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.

Pediatriska patienter med ulcerös kolit

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

Uveit

Hukyndra 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.

Pediatriska patienter med uveit

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

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

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

Hukyndra finns endast tillgängligt som 40 mg förfylld spruta, 40 mg förfylld penna och 80 mg förfylld spruta. Det är följaktligen inte möjligt att administrera Hukyndra till patienter som behöver mindre än en full dos på 40 mg. Om en annan dos krävs, bör andra adalimumabprodukter som erbjuder ett sådant alternativ användas.

Dosering

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen av Hukyndra 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 Hukyndra.

Behandling med glukokortikoider, salicylater, icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel eller analgetika kan fortsätta under behandling med Hukyndra. 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 Hukyndra 40 mg varannan vecka ha nytta av en ökning av dosen 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 omprövas 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 kliniskt svar och liknande säkerhetsprofil som före dosavbrott.

Ankyloserande spondylit, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS och psoriasisartrit
Den rekommenderade dosen av Hukyndra till patienter med AS, 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 omprövas hos en patient som inte svarar på behandling inom denna tidsperiod.

Psoriasis
Den rekommenderade dosen av Hukyndra 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 svarat inom denna tidsperiod.

Patienter som inte svarat tillräckligt på behandlingen efter 16 veckor med Hukyndra 40 mg varannan vecka kan dra nytta av en ökning av dosen 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 dosen (se avsnitt 5.1). Om patienten svarar tillfredsställande på behandlingen med 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka, kan dosen därefter minskas till 40 mg varannan vecka.

Hidradenitis suppurativa (HS)
Den rekommenderade doseringen av Hukyndra för vuxna patienter med 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 Hukyndra. Det rekommenderas att patienten dagligen använder en topikal antiseptisk lösning på sina HS-lesioner under behandling med Hukyndra.

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

Om behandlingen avbryts kan Hukyndra 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 Hukyndra för vuxna patienter med måttlig till svår, aktiv Crohns sjukdom är 80 mg vecka 0 följt av 40 mg vecka 2. Om ett snabbare behandlingssvar är nödvändigt 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), följt av 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 Hukyndra och tecken och symtom på sjukdomen återkommer, kan Hukyndra återinsättas. Erfarenhet av återinsättande efter mer än 8 veckor sedan den senaste dosen är begränsad.

Vid underhållsbehandling kan kortikosteroider trappas ut i enlighet med kliniska riktlinjer.

Vissa patienter som upplever minskat terapisvar med Hukyndra 40 mg varannan vecka, kan ha fördel av att öka dosen till 40 mg Hukyndra varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Vissa patienter som inte har svarat på behandlingen vid vecka 4 kan ha fördel av fortsatt underhållsbehandling till och med vecka 12. Om patienten inte har svarat på behandling under denna tidsperiod, bör fortsatt behandling tas under noggrant övervägande.

Ulcerös kolit
Den rekommenderade induktionsdoseringen 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 minskat behandlingssvar med Hukyndra 40 mg varannan vecka, kan ha fördel av att öka dosen till 40 mg Hukyndra varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

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

Uveit
Den rekommenderade dosen av Hukyndra 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 Hukyndra 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 Hukyndra.

Nyttan och risken med fortsatt långtidsbehandling bör utvärderas 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
Hukyndra finns endast tillgängligt som 40 mg förfylld spruta, 40 mg förfylld penna och 80 mg förfylld spruta. Det är följaktligen inte möjligt att administrera Hukyndra till pediatriska patienter som behöver mindre än en full dos på 40 mg. Om en annan dos krävs bör andra adalimumabprodukter som erbjuder ett sådant alternativ användas.

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit från 2 års ålder

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

Tabell 1. Hukyndra dosering för patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

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

Tillgängliga data tyder på att kliniskt svar 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 år för denna indikation.

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

Tabell 2. Hukyndra dosering för patienter med entesitrelaterad artrit

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

Adalimumab har inte studerats hos patienter med entesitrelaterad artrit yngre än 6 år.

Psoriasisartrit och axial spondylartrit inklusive ankyloserande spondylit

Det finns ingen relevant användning av adalimumab för en pediatrisk population för indikationerna AS och psoriasisartrit.

Pediatriska patienter med plackpsoriasis

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

Tabell 3. Adalimumab dosering för pediatriska patienter med plackpsoriasis

Kroppsvikt	Doseringsregim
15 kg till <30 kg	-
≥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 instruktioner om dosering och behandlingslängd följas.

Säkerheten för adalimumab hos pediatriska 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 dosen av Hukyndra är 80 mg vid vecka 0 följt av 40 mg varannan vecka med start vecka 1 via subkutan injektion.

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

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

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

Om behandlingen avbryts kan Hukyndra återinsättas vid behov.

Nyttan 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.

Pediatriska patienter med Crohns sjukdom

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

Tabell 4. Adalimumab dosering för pediatriska patienter med Crohns sjukdom

Kroppsvikt	Induktionsdos	Underhållsdos med start vecka 4
< 40 kg	• 40 mg vecka 0 och 20 mg vecka 2* Om det finns behov av 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	
≥ 40 kg	• 80 mg vecka 0 och 40 mg vecka 2 Om det finns behov av 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

***** Hukyndra finns endast tillgängligt som 40 mg förfylld spruta, 40 mg förfylld penna och 80 mg förfylld spruta. Det är följaktligen inte möjligt att administrera Hukyndra till patienter som behöver mindre än en full dos på 40 mg.

Patienter som upplever ett otillräckligt terapisvar kan ha fördel av att höja dosen till:
- < 40 kg: 20 mg varje vecka
- ≥ 40 kg: 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka

Fortsatt behandling ska noga övervägas hos patienter som inte har svarat efter 12 veckor.

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

Pediatriska patienter med ulcerös kolit

Den rekommenderade dosen av Hukyndra för patienter 6–17 år med ulcerös kolit baseras på kroppsvikt (tabell 5). Hukyndra administreras via subkutan injektion.

Tabell 5. Adalimumab dosering för pediatriska patienter med ulcerös kolit

Kroppsvikt	Induktionsdos	Underhållsdos med start vecka 4*
< 40 kg	• 80 mg vecka 0 (givet som två 40 mg injektioner under en dag) och • 40 mg vecka 2 (givet som en 40 mg injektion)	• 40 mg varannan vecka
≥ 40 kg	• 160 mg vecka 0 (givet som fyra 40 mg injektioner under en dag eller 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)	• 80 mg varannan vecka

* Pediatriska patienter som fyller 18 år medan de står på Hukyndra ska fortsätta med sin ordinerade underhållsdos.

Fortsatt behandling efter 8 veckor bör övervägas noggrant för patienter som inte visar tecken på svar inom denna tidsperiod.

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

Pediatriska patienter med uveit

Den rekommenderade dosen av Hukyndra för pediatriska patienter med uveit från 2 års ålder baseras på kroppsvikt (tabell 6). Hukyndra administreras via subkutan injektion.

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

Tabell 6. Adalimumab dosering för pediatriska patienter med uveit

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

När behandling med Hukyndra 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 adalimumab hos barn under 2 år för denna indikation.

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

Administreringssätt

Hukyndra administreras via subkutan injektion. Kompletta användarinstruktioner finns i bipacksedeln.

Hukyndra finns endast tillgängligt som 40 mg förfylld spruta, 40 mg förfylld penna och 80 mg förfylld spruta. Det är följaktligen inte möjligt att administrera Hukyndra till patienter som behöver mindre än en full dos på 40 mg. Om en annan dos krävs bör andra adalimumabprodukter som erbjuder ett sådant alternativ användas.

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 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 tillverkningssatsnummer 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 Hukyndra. Eftersom eliminering av adalimumab kan ta upp till fyra månader, ska monitorering fortsätta under denna period.

Behandling med Hukyndra bör inte påbörjas hos patienter med pågående infektioner, inklusive kroniska eller lokaliserade infektioner, förrän infektionerna är under kontroll. 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 Hukyndra-behandling övervägas innan behandlingen påbörjas (se *Andra opportunistiska infektioner*).

Patienter som utvecklar en ny infektion under tiden för behandling med Hukyndra ska monitoreras noga och genomgå en fullständig diagnostisk utvärdering. Behandling med Hukyndra 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 bör iaktta försiktighet när behandling med adalimumab övervägs till patienter som tidigare haft återkommande infektioner, eller som har bakomliggande tillstånd som kan öka infektionskänsligheten, inklusive samtidig användning av immunosuppressiva läkemedel.

Allvarliga infektioner
Allvarliga infektioner, inklusive sepsis, pga. bakteriell, mykobakteriell, invasiv svamp-, parasit- eller virusinfektion, 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 septikemi. 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 Hukyndra måste alla patienter utvärderas för både aktiv och inaktiv (”latent”) tuberkulosinfektion. Denna utvärdering ska inkludera en detaljerad klinisk utvärdering av patienthistorik av tuberkulos eller möjlig 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, får inte behandling med Hukyndra påbörjas (se avsnitt 4.3).

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

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

Om latent tuberkulos diagnosticeras, måste lämplig behandling med anti-tuberkulosprofylax startas, innan Hukyndrabehandling påbörjas, och i enlighet med gällande lokala riktlinjer.

Användning av anti-tuberkulosprofylax ska också övervägas före behandlingsstart med Hukyndra hos patienter med flera eller signifikanta riskfaktorer för tuberkulos trots negativt tuberkulintest, samt hos patienter med en tidigare historia av latent eller aktiv tuberkulos när adekvat behandling inte kan bekräftas.

Trots profylaxbehandling av tuberkulos, har fall av reaktiverad tuberkulos setts hos patienter som behandlats 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, håglöshet) inträffar under eller efter behandling med Hukyndra.

Andra opportunistiska infektioner
Opportunistiska infektioner, inklusive invasiv svampinfektion, har setts hos patienter som får adalimumab. Dessa infektioner har inte alltid upptäckts hos patienter som tar TNF-antagonister och detta har resulterat i försenad adekvat behandling, ibland med dödlig utgång.

Hos patienter som utvecklar tecken och symtom såsom feber, sjukdomskänsla, viktnedgång, svettningar, hosta, dyspné och/eller lunginfiltrat eller annan allvarlig systemisk sjukdom med eller utan samtidig chock, ska en invasiv svampinfektion misstänkas och behandling med Hukyndra omedelbart 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 Hukyndra startas. För patienter som testas positiva för hepatit B-infektion, rekommenderas konsultation med en läkare med erfarenhet av att behandla hepatit B.

Bärare av HBV som behöver behandling med Hukyndra ska noga övervakas för tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och åtskilliga månader efter att behandlingen har avslutats. Data saknas avseende behandling av patienter som är bärare av HBV och som får anti-viral behandling tillsammans med TNF-antagonist, för att förebygga HBV-reaktivering. Hos patienter som utvecklar HBV-reaktivering, ska behandling med Hukyndra 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-Barrés syndrom. Förskrivare ska vara försiktiga när användning av Hukyndra övervägs till patienter med existerande eller nyligen debuterade symtom som överensstämmer med en diagnos på centrala eller perifera demyeliniserande tillstånd; att avbryta behandling med Hukyndra 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 Hukyndrabehandling startas och regelbundet under behandlingen, för att utvärdera underliggande eller nyutvecklade 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 adalimumab-administrering. Om en anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig allergisk reaktion skulle inträffa, ska administreringen av Hukyndra 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 bakgrundsrisk för lymfom och leukemi hos reumatoid artrit-patienter med långvarig, högaktiv, 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 $\leq$ 18 års ålder), inklusive adalimumab efter marknadsföring. Ungefär hälften av fallen var lymfom. De andra fallen representerade en mängd 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 Hukyndra ska noga övervägas. En risk för utvecklande av hepatospleniskt T-cellslymfom hos patienter som behandlas med Hukyndra kan inte uteslutas (se avsnitt 4.8).

Inga studier har gjorts som inkluderar patienter med en historik av malignitet eller patienter som fortsätter med adalimumab-behandling efter utvecklande av malignitet. Således ska ytterligare försiktighet iakttas då man överväger Hukyndrabehandling 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 Hukyndra. 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 allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL), rapporterades fler maligniteter, mestadels i lungan eller huvudet 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 före 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 bloddyskrasi (ex. långvarig feber,

blåmärke, blödning, blekhet) under pågående behandling med Hukyndra. Behandlingsuppehåll med Hukyndra ska övervägas hos patienter med konstaterad signifikant hematologisk avvikelse.

Vaccinationer

Liknande antikroppssvar på standard 23-valent pneumokockvaccination och trivalent influensavirus-vaccination sågs i en studie hos 226 vuxna med reumatoid artrit som behandlades med adalimumab eller placebo. Inga data finns tillgängliga avseende sekundär spridning av infektion av levande vaccin hos patienter som behandlas med adalimumab.

Det rekommenderas att pediatriska patienter, om möjligt, vaccineras enligt gällande riktlinjer för allmän vaccination innan behandling med Hukyndra påbörjas.

Patienter på Hukyndra kan få vaccinationer samtidigt, förutom med levande vacciner. För spädbarn som exponerats för adalimumab under graviditeten rekommenderas inte 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 försämrad kronisk hjärtsvikt och ökad mortalitet beroende på kronisk hjärtsvikt observerats. Fall med försämring av kronisk hjärtsvikt har även rapporterats hos patienter som använder adalimumab. Hukyndra ska användas med försiktighet hos patienter med mild hjärtsvikt (NYHA klass I/II). Hukyndra är kontraindicerat vid måttlig eller svår hjärtsvikt (se avsnitt 4.3). Behandling med Hukyndra ska avbrytas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade symtom på kronisk hjärtsvikt.

Autoimmuna processer

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

Samtidig administrering av biologiska DMARDs eller TNF-antagonister

I kliniska studier har allvarliga infektioner setts vid samtidig användning av anakinra och en annan TNF-antagonist, etanercept, utan ökad klinisk fördel jämfört med etanercept ensamt. På grund av biverkningsbilden som sågs vid kombinationen av etanercept med anakinra-terapi, skulle kombination av anakinra och andra TNF-antagonister också kunna ge liknande toxiciteter. 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 Hukyndrabehandling bör övervakas noggrant för infektioner och lämpliga åtgärder ska vidtas. 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. Tillgängliga 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.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 0,4 ml d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Adalimumab har studerats hos patienter med reumatoid artrit, polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och psoriasisartrit. Patienterna tog adalimumab som monoterapi eller i kombination med 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 Hukyndra.

Graviditet

Prospektivt insamlade 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 effektmåtten - spontana

aborter, mindre fosterskador, prematur födsel, födelsestorlek och allvarliga eller opportunistiska infektioner och inga dödfödslar 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 TNFα, kan adalimumab som administreras under graviditet påverka normalt immunsvar hos det nyfödda barnet. Adalimumab ska endast användas under graviditet om det finns ett uttalat behov.

Adalimumab kan överföras via placenta till serum hos nyfödda barn, vars mödrar behandlats med adalimumab under graviditeten. Följaktligen 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 bröstmjölk i mycket låga koncentrationer. Koncentrationerna av adalimumab i bröstmjölk 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 ammade barnet. Följaktligen kan Hukyndra användas under amning.

Fertilitet

Prekliniska data på fertilitetseffekter av adalimumab finns ej tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Hukyndra kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Svindel och försämrad syn kan inträffa vid administrering av Hukyndra (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 (AS och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS), psoriasisartrit, Crohns sjukdom, ulcerös kolit, psoriasis, HS och uveit. Pivotala kontrollerade studier innefattade 6089 patienter som behandlats med adalimumab och 3 801 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 sinuit), 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-reaktivering 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-Johnsons syndrom.

Pediatrisk population

Generellt sett var biverkningarna som sågs hos pediatriska 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 7 nedan, uppdelade i organklasser och frekvens: mycket vanliga (≥1/10); vanliga (≥1/100 till <1/10); mindre vanliga (≥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 7: Biverkningar

Organklass	**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

Organklass	Frekvens	Biverkningar
	Mindre vanliga	Lymfom**, solid organneoplasm (inklusive bröstcancer, lungneoplasm och tyroidea neoplasm), melanom**
	Sällsynt	Leukemi[1)]
	Ingen känd frekvens	Hepatospleniskt T-cell lymfom[1)] Merkel-cellscarcinom (neuroendokrin carcinom i huden)[1)], Kaposis sarkom
Blodet och lymfsystemet*	Mycket vanliga	Leukopeni (inklusive neutropeni och agranulocytos), anemi
	Vanliga	Leukocytos, trombocytopeni
	Mindre vanliga	Idiopatisk tromobytopen purpura
	Sällsynta	Pancytopeni
Immunsystemet*	Vanliga	Hypersensitivitet, allergier (inklusive säsongsallergi)
	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, sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet*	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Parestesi (inklusive hypoastesi), migrän, nervrotskompression
	Mindre vanliga	Cerebrovaskulär olycka[1)], tremor, neuropati
	Sällsynta	Multipel skleros, demyeliniserande sjukdomar (t.ex. optisk neurit, Guillain-Barrés syndrom) [1)]
Ögon	Vanliga	Synnedsättning, konjunktivit, blefarit, ögonsvullnad
	Mindre vanliga	Diplopi
Öron och balansorgan	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Dövhet, tinnitus
Hjärtat*	Vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Hjärtinfarkt[1)], arytmi, kronisk hjärtsvikt

Organklass	Frekvens	Biverkningar
	Sällsynta	Hjärtstillestånd
Blodkärl	Vanliga	Hypertension, rodnad, hematom
	Mindre vanliga	Aortaaneurysm, vaskulär artärocklusion, tromboflebit
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum*	Vanliga	Astma, dyspné, hosta
	Mindre vanliga	Pulmonell embolism[1)], interstitiell lungsjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom, pneumonit, pleural effusion[1)]
	Sällsynta	Pulmonell fibros[1)]
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärta, 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 leverenzymer
	Mindre vanliga	Kolecystit och kolelitias, leversteatos, förhöjt bilirubin
	Sällsynta	Hepatit, reaktivering av hepatit B[1)], autoimmun hepatit[1)]
	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	Nattsvettningar, ärr
	Sällsynta	Erytema multiforme[1)], Stevens-Johnsons syndrom[1)], angioödem[1)], kutan vaskulit[1)], lichenoida hudreaktioner[1)]
	Ingen känd frekvens	Förvärrande av dermatomyosit symtom[1)]
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta
	Vanliga	Muskelspasmer (inklusive förhöjt

Organklass	Frekvens	Biverkningar
		blodkreatininfosfokinas)
	Mindre vanliga	Rabdomyolys, Systemisk lupus erytematos
	Sällsynta	Lupus-liknande syndrom
Njurar och urinvägar	Vanliga	Försämrad njurfunktion, hematuri
	Mindre vanliga	Nokturi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Erektil 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
Undersökningar*	Vanliga	Koagulations och blödningsstörningar (inklusive förlängd aktiverad partiell tromboplastintid), Positivt autoantikroppstest (inklusive dubbelsträngad DNA), förhöjt blodlaktatdehydrogenas
	Ingen känd frekvens	Viktökning[2)]
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Försämrad läkning

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

** Inklusive öppna förlängningsstudier

1) Inklusive spontanrapporterade data

2) Medelförändringen av kroppsvikten från baslinjen för adalimumab varierade mellan 0,3 kg och 1,0 kg för alla indikationer för vuxna jämfört med (minus) -0,4 kg till 0,4 kg för placebo under en behandlingsperiod på 4–6 månader. Viktökning på 5–6 kg har även observerats i långvariga förlängningsstudier med en medelexponeringstid på ca 1–2 år utan kontrollgrupp, i synnerhet hos patienter med Crohns sjukdom och ulcerös kolit. Mekanismen bakom denna effekt är oklar men kan vara associerad med adalimumabs antiinflammatoriska effekt.

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 lokalisationer) och invasiva opportunistiska infektioner (t e x 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 pediatriska patienter med en exponeringstid av 655,6 patientår i adalimumab-studier hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit). Dessutom observerades inga maligniteter hos 192 pediatriska patienter med en exponering av 498,1 patientår under adalimumab-studier på pediatriska patienter med Crohns sjukdom. Inga maligniteter observerades hos 77 pediatriska patienter med en exponeringstid av 80,0 patientår i adalimumab-studier hos pediatriska patienter med kronisk plackpsoriasis. Inga maligniteter observerades hos 93 pediatriska patienter med en exponeringstid av 65,3 patientår i en adalimumab-studie hos pediatriska patienter med ulcerös kolit. Inga maligniteter observerades hos 60 pediatriska patienter med en exponeringstid av 58,4 patientår i en adalimumab-studie på pediatriska 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, AS, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS, psoriasisartrit, psoriasis, HS, 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 1 000 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 1 000 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 26 439 patientår av behandling, så var malignitetsfrekvensen, andra än lymfom och icke-melanom hudcancer, ungefär 8,5 per 1 000 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 1 000 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 1 000 patient

behandlingsår. Den rapporterade frekvensen för icke-melanom hudcancer och lymfom är ungefär 0,2 respektive 0,3 per 1 000 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 kliniska tecken på nydebuterat 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 ALAT ökningar ≥3 x 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 ALAT ökningar ≥3 x ULN hos 6,1 % av adalimumab-behandlade patienter och 1,3 % av kontroll-behandlade patienter. De flesta ALAT ökningar uppstod vid samtidig användning av metotrexat. Ingen ALAT ökning ≥3 x 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 Crohns sjukdom och ulcerös kolit med en varierande kontrollperiod på mellan 4 och 52 veckor, så uppstod ALAT ökningar ≥3 x ULN hos 0,9 % av adalimumab-behandlade patienter och 0,9 % av kontroll-behandlade patienter.

I fas-3 prövningen av adalimumab hos pediatriska patienter med Crohns sjukdom, som utvärderade effekt och säkerhet hos två kroppsviktsjusterade underhållsdoseringar, efter en kroppsviktsjusterad induktionsbehandling upp till 52 veckors behandling, så uppstod ALAT ökningar ≥3 x 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 ALAT ökningar ≥3 x ULN hos 1,8 % av adalimumab-behandlade patienter och 1,8 % av kontroll-behandlade patienter.

Ingen ALAT-ökning ≥3 x ULN uppstod i fas-3 prövningar med adalimumab hos pediatriska patienter med plackpsoriasis.

I kontrollerade prövningar med adalimumab hos patienter med HS (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 ALAT ökningar ≥3 x ULN hos 0,3 % av adalimumab-behandlade patienter och 0,6 % av kontroll-behandladepatienter.

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 ALAT-ökningar ≥3 x ULN hos 2,4 % av adalimumab-behandlade patienter och hos 2,4 % av kontrollbehandlade patienter.

I den kontrollerade fas 3-prövningen av adalimumab hos pediatriska patienter med ulcerös kolit (N = 93) som utvärderade effekt och säkerhet av en underhållsdos på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka (N = 31) och en underhållsdos på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka (N = 32), efter kroppsviktsjusterad induktionsdosering på 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 (N = 63), eller en induktionsdos på 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 (N = 30), förekom ALAT-stegringar ≥3 X ULN hos 1,1 % (1/93) av patienterna.

Över alla indikationer i kliniska prövningar var patienter med förhöjt ALAT 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 leverrubbningar 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 adalimumab ensamt.

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 listade i Bilaga V.

4.9 Överdosering

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

Hukyndra 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 IC_{50} 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 akutfasreaktanter för inflammation (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 HS 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 TNFα. Endoskopistudier av tarmmukosa har visat på läkning hos adalimumab-behandlade patienter.

Klinisk effekt och säkerhet

Reumatoid artrit
Adalimumab har utvärderats i mer än 3 000 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. Smärta vid injektionsstället för adalimumab 40 mg/0,4 ml utvärderades i två randomiserade, aktivt kontrollerade, enkelblindade, crossover-studier med två perioder.

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 mg 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 antireumatiska 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 guldsalter. 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.

RA-studie VI och VII utvärderade respektive 60 patienter med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit som var ≥ 18 år. Patienterna i studierna var antingen redan användare av adalimumab 40 mg/0,8 ml och beskrev sin smärta vid injektionsstället som åtminstone 3 cm (på en 0–10 cm VAS-skala), eller biologiskt naiva patienter som påbörjade behandling med adalimumab 40 mg/0,8 ml. Patienterna

randomiserades till att ges en endos av adalimumab 40 mg/0,8 ml eller adalimumab 40 mg/0,4 ml, följt av en enkel injektion av den motsatta behandlingen vid nästföljande dos.

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. Den primära endpointen i RA-studierna VI och VII var smärta vid injektionsstället direkt efter en injektion utvärderat enligt 0–10 cm på en VAS-skala.

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-doseringen är summerade i tabell 8.

Tabell 8: ACR-svar i placebo-kontrollerade studier (% av patienter)

Svar	**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 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 varannan 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 standardbehandling 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 9).

Tabell 9: 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 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.

I den öppna förlängningsstudien för RA-studie V bibehölls 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 (CRP) <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/metrotrexat 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 10) än patienter som enbart fick metotrexat.

I den öppna förlängningen av RA-studie III, upprätthålls minskningen i progressionhastigheten 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 progression av 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 10: 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 Score	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 % konfidens intervall för skillnaden i förändringen av scores mellan metotrexat och adalimumab.
[c]Baserat på rank analys
[d]Joint Space Narrowing (minskad ledspalt)

I RA-studie V bedömdes den strukturella ledskadan radiografiskt och uttrycktes som förändring i modifierad Total Sharp Score (se tabell 11).

Tabell 11: 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 <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 flesta 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.

Smärta vid injektionsstället
För poolade crossover RA-studier VI och VII observerades en statistiskt signifikant skillnad för smärta vid injektionsstället direkt efter dosering mellan adalimumab 40 mg/0,8 ml och adalimumab 40 mg/0,4 ml (genomsnittligt VAS på 3,7 cm jämfört med 1,2 cm, på en skala av 0–10 cm, $P < 0,001$). Detta representerar ett medianvärde på 84 % minskning av smärta vid injektionsstället.

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 AS (medelvärdet NSAID:er, 6,3 i alla grupper) som hade ett otillräckligt svar på konventionell behandling. Sjuttionio (20,1 %) patienter 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 AS hos patienter behandlade med adalimumab jämfört med placebo. Ett signifikant svar sågs tidigast vid vecka 2 och bibehölls under 24 veckor (se tabell 12).

Tabell 12: 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] Assessments in AS (bedömningar vid AS)
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Baths index för sjukdomsaktivitet vid ankyloserande spondylit)

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 veckor 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 de som fick placebo) och som ej hade svarat på eller var intoleranta mot ≥ 1 NSAID, eller hade en kontraindikation mot NSAID.

Trettiotre (18 %) patienter behandlades samtidigt med sjukdomsmodifierade antireumatiska läkemedel och 146 (79 %) patienter 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 13).

Tabell 13: 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 signifikant större 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

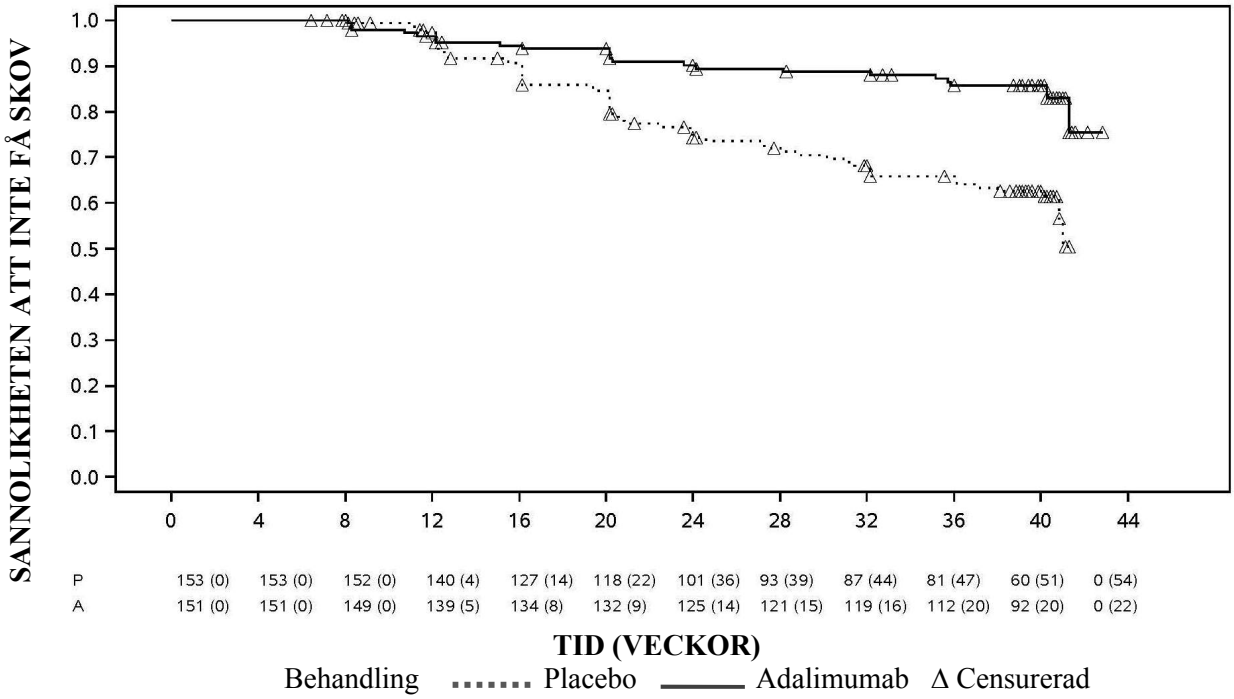
673 patienter med aktiv nr-axSpA (medelvärdet vid baslinjen för sjukdomens aktivitets-score [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 7,0) som hade ett otillräckligt svar på ≥2 NSAID:er,en intolerans mot eller en kontraindikation mot NSAID:er, påbörjade den öppna perioden av nr-axSpA 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 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 ≥2,1 vid två på varandra följande besök med fyra veckors mellanrum. En större andel patienter som fick adalimumab hade inga försämringsskov under den dubbelblinda perioden jämfört med de som fick placebo (70,4 % vs 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-behandling 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 adalimumab-behandling statistisk signifikanta förbättringar av tecken och symtom på aktiv nr-axSpA jämfört med patienter i utsättningsgruppen under den dubbelblinda perioden av studien (tabell 14).

Tabell 14: 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 %***
Delvis försämring[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 ≥1,3 men <2,1 vid två på varandra besök.
***, ** Statistisk 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 AS-liknande psoriasisartropati.

Tabell 15: 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 tillämpbart

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 interfalengeala leder (d.v.s. inte identisk med TSS som används för reumatoid artrit).

Behandling med adalimumab reducerade progressionshastigheten av perifera ledskador jämfört med placebobehandling uppmätt som förändring från baslinjen i mTSS (medel ± SD) 0,8 ± 2,5 i placebogruppen (vid vecka 24) jämfört med 0,0 ± 1,9; p <0,001) i adalimumabgruppen (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 Survery (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 (Psoriasis studie III).

Psoriasis studie I (REVEAL) utvärderade 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 ≥PASI 75 vid vecka 33 och som ursprungligen randomiserades till aktiv behandling i Period A, re-randomiserades i period C till 40 mg adalimumab varannan vecka eller placebo i ytterligare 19 veckor. För alla behandlingsgrupper var medelvärdet 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 ≥PASI 50 svar vid vecka 8 och/eller 12 fick inga ytterligare doshöjningar. För alla behandlingsgrupper var medelvärdet 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 16 och 17).

Tabell 16: Ps Studie I (REVEAL) 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 centerjusterad frekvens [b] p <0,001, adalimumab jämfört med placebo		

Tabell 17: Ps studie II (CHAMPION) 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)	18 (16,7) [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 utsättningssperioden 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 ”nästan utläkt ”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 18). 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 18: Ps studie IV Effektresultat vid 16, 26 och 52 veckor

Endpoint	Vecka 16 Placebokontrollerad		Vecka 26 Placebokontrollerad		Vecka 52 Öppen förlängningsstudie
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg varannan vecka N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg varannan vecka N=109	Adalimumab 40 mg varannan vecka N=80
≥ 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, Hukyndra *vs.* Placebo					

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

Hidradenitis suppurativa
Adalimumabs säkerhet och effekt utvärderades i randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade studier och i en öppen förlängningsstudie hos vuxna patienter med måttlig till svår HS som var intoleranta mot, hade en kontraindikation mot eller otillräckligt svar efter en minst 3 månader lång behandling med systemisk antibiotika. Patienterna i HS-I och HS-HSHAHSII 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.

<u>*Kliniskt svar*</u>
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 ett initialt baslinjevärde 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 19). Patienter som behandlats med adalimumab hade en signifikant lägre risk för försämring av sjukdomen under den initiala behandlingsperioden på 12 veckor.

Tabell 19: 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 = värsta tänkbara hudsmärta				

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 placebogruppen, jämfört med adalimumab-gruppen, en 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 läkemedelsbehandling som uppmätts via Treatment Satisfaction Questionnaire – medicinal products (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 20).

Tabell 20: Andel patienter[a] som uppnått HiSCR[b] 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 68,3 % 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 %).

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 kliniskt svar (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 21.

Tabell 21: 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 %*
Kliniskt svar (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. Upprätthållande av remission och svarsfrekvenser visas i tabell 22.

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 22: Längden på klinisk remission och svar (% av patienter)

	Placebo	Adalimumab 40 mg varannan vecka	Adalimumab 40 mg varje vecka
Vecka 26	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Klinisk remission	17 %	40 %*	47 %*
Kliniskt svar (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 %*
Kliniskt svar (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 de som fick kortikosteroider vid baslinje

Av de patienter som inte hade svarat vid vecka 4, hade 43 % av patienterna som fick underhållsbehandling med adalimumab 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 fortsatt underhållsbehandling till och med vecka 12. Behandling som fortsätter efter vecka 12 resulterade inte in 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 klinisk remission. Ett kliniskt svar (CR-100) bibehölls hos 102 respektive 233 patienter.

<u>*Livskvalitet*</u>
I CD-studie I och II, uppnåddes statistiskt 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 placebo gruppen.

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 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). Av de som behandlats med adalimumab i studie UC-II och befann sig i remission vid vecka 8, befann sig 21/41 (51 %) i remission vid vecka 52.

Resultat från hela populationen i studie UC-II visas i tabell 23.

Tabell 23: Svar, remission och mukosaläkning i studie UC-II (% av patienter)

	Placebo	Adalimumab 40 mg varannan vecka
Vecka 52	**N=246**	**N=248**
Kliniskt svar	18 %	30 %*
Klinisk remission	9 %	17 %*
Mukosaläkning	15 %	25 %*
Steroidfri remission i ≥ 90 dagar [a]	6 % (N=140)	13 % * (N=150)
Vecka 8 och 52		
Bibehållet svar	12 %	24 %**
Bibehållen remission	4 %	8 %*
Bestående mukosaläkning	11 %	19 %*

Klinisk remission med ”Mayo score” ≤2 utan någon subscore >1;
Kliniskt svar minskas från baslinjen vid ”Mayo score” ≥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 de 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 adalimumab-behandlade 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 24). Båda studierna demonstrerade en tidig och bibehållen effekt av adalimumab med avseende på frekvens av behandlingssvikt jämfört med placebo (se figur 2).

Tabell 24: 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

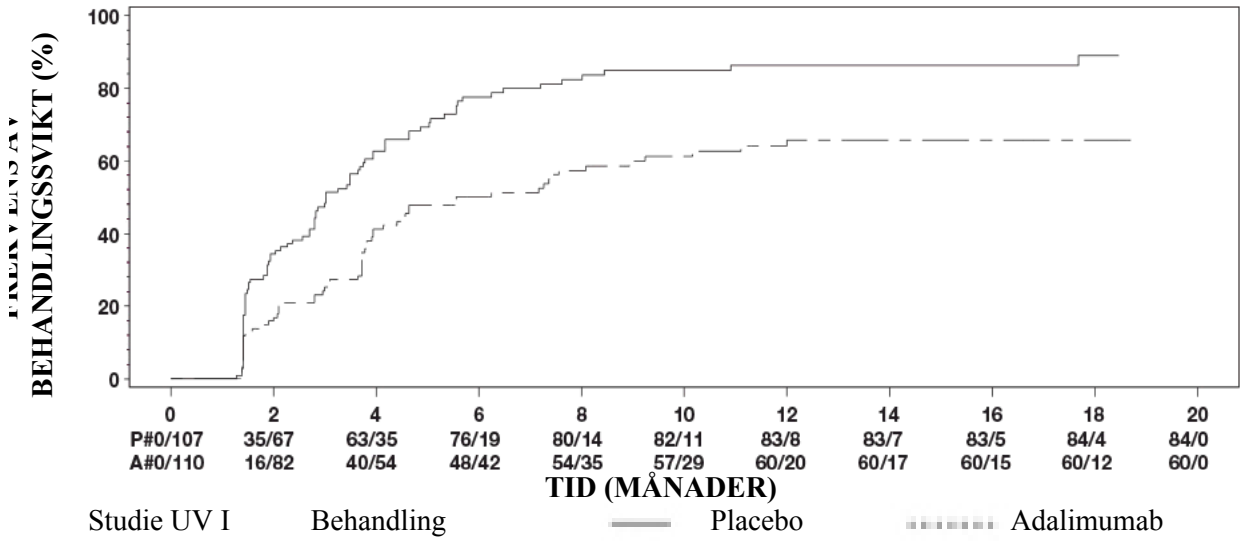
OBS: Behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I), eller vid eller efter vecka 2 (studie UV II) räknades som en incident. Bortfall på grund av andra skäl än behandlingssvikt censurerades vid tidpunkten då bortfallet skedde.

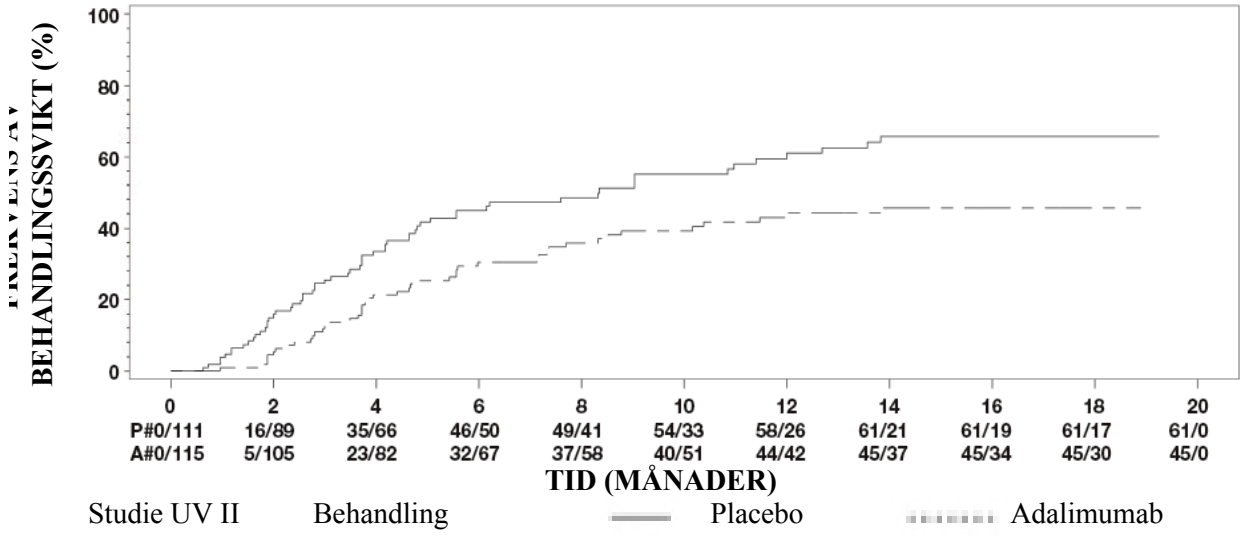
[a] HR för adalimumab jämfört med placebo från proportionella hazard-regressioner med behandling som faktor.

[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 utvärderbara patienter (74 %) 78 veckors öppen adalimumab-behandling. Baserat på observerade data, hade 216 (80,3 %) patienter en lågaktiv sjukdomsperiod (inga aktiva inflammatoriska lesioner, AC-cellgrad ≤0,5+, VH grad ≤0,5+) med en samtidig steroiddos på ≤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.

Immunogenicitet

Antikroppar mot adalimumab kan utvecklas under adalimumab-behandling. 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

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 studiebehandling. Patienter kvarstod på stabila doser med NSAID och/eller prednison (≤0,2 mg/kg/dag eller maximalt 10 mg/dag). I OL LI fasen fick alla patienter 24 mg/m^2 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 25.

Tabell 25: Fördelning av patienter avseende ålder och adalimumab doser 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 pediatriskt ACR 30 svar vid vecka 16, kvalificerades till att randomisera in i den dubbelblinda (DB) fasen och fick antingen adalimumab 24 mg/m^2 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 pediatrisk 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 26: 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 pediatriska 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/m^2 kroppsytearea (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 använda kortikosteroider eller NSAIDs.

Vid vecka 12 och vecka 24, så var PedACR 30 svaret 93,5 % respektive 90,0 %, då observerade 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 Pediatriska 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 pediatriska patienter (6-17 år) med måttlig entesitrelaterad artrit. Patienter randomiserades till att antigen få 24 mg/m^2 kroppsyta 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/m^2 kroppsyta 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, pediatrisk ACR 50-svar och pediatrisk ACR 70-svar.

Pediatriska patienter med plackpsoriasis
Effekten hos adalimumab utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad studie med 114 pediatriska patienter från 4 års ålder med svår kronisk plackpsoriasis (definierad som PGA ≥4 eller >20 % BSA-engagemang eller >10 % BSA-engagemang med mycket tjocka lesioner eller PASI ≥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 fler patienter som randomiserats till adalimumab 0,8 mg/kg haft en positiv klinisk respons (PASI 75) än de som randomiserats till 0,4 mg/kg varannan vecka eller metotrexat.

Tabell 27: Effektresultat för pediatriska 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 svarsfrekvenser observerade under återbehandlingen liknade de från 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 ytterligare 52 veckor utan någon ytterligare påverkan av säkerhetsprofilen.

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 effekt av aktiv substans 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).

Pediatriska 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 pediatriska patienter i åldern mellan 6 och 17 år med måttlig till svår Crohns sjukdom (CD) definierad som Pediatrisk 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 28.

Tabell 28: 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 kliniskt svar (definierad som en sänkning i PCDAI score med minst 15 punkter från baslinjen) presenteras i tabell 29. Diskontinuering av kortikosteroider eller immunomodulatorer presenteras i tabell 30.

Tabell 29: Pediatrisk CD studie, PCDAI Klinisk remission och svar			
	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
Kliniskt svar	59,1 %	48,4 %	0,073
Vecka 52			
Klinisk remission	33,3 %	23,2 %	0,100
Kliniskt svar	41,9 %	28,4 %	0,038
* p värde för standarddos jämfört med lågdos.			

Tabell 30: Pediatrisk CD studie, Diskontinuering av kortikosteroider eller immunomodulerare 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 immunomodulerare[2]	**N=60**	**N=57**	
Vecka 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistelremission[3]	**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] Immunosupprimerande behandling kunde endast avbrytas vid eller efter vecka 26 av prövaren om patienten ej nådde kriteriet för klinisk respons.
[3] definierad som stängning av alla fistlar som var öppna vid baslinjen under minst 2 efterföljande post-baslinje besök.

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

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

Ett hundra patienter (n=100) från den pediatriska CD-studien fortsatte in i en oblindad 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 kliniskt svar enligt PCDAI.

Pediatriska patienter med ulcerös kolit
Säkerhet och effekt för adalimumab utvärderades i en randomiserad, dubbelblind multicenterstudie på 93 pediatriska patienter från 5 till 17 års ålder med måttlig till svår ulcerös kolit (”Mayo score” 6 till 12 med subscore för endoskopi på 2 till 3 poäng, bekräftat med centralt avläst endoskopi) som hade ett otillräckligt svar på eller inte tolererade konventionell behandling. Cirka 16 % av patienterna i studien hade sviktat på tidigare anti-TNF-behandling. Patienter som fick kortikosteroider vid inskrivningen i studien tilläts trappa ned behandlingen med kortikosteroider efter vecka 4.

Under induktionsperioden för studien randomiserades 77 patienter i förhållandet 3:2 till dubbelblind behandling med adalimumab vid en induktionsdos på 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2; eller en induktionsdos på 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2. Båda grupperna fick 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) vecka 4 och vecka 6. Efter en ändring av studiens utformning fick de återstående 16 patienterna som rekryterades under induktionsperioden öppen behandling med adalimumab med induktionsdosen 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2.

Vecka 8 randomiserades 62 patienter som uppvisade kliniskt svar enligt partiell ”Mayo score” (Partial Mayo Score, PMS, definierat som en minskning av PMS ≥2 poäng och ≥30 % från baslinjen) i lika antal till att få dubbelblind underhållsbehandling med adalimumab av en dos på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka, eller en underhållsdos på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka. Före en ändring av studiedesignen randomiserades ytterligare 12 patienter som uppvisade kliniskt svar enligt PMS till att få placebo, men de ingick inte i den konfirmerande analysen av effekt.

Sjukdomsutbrott definierades som en ökning av PMS på minst 3 poäng (för patienter med PMS på 0 till 2 vecka 8), minst 2 poäng (för patienter med PMS på 3 till 4 vecka 8), eller minst 1 poäng (för patienter med PMS på 5 till 6 vecka 8).

Patienter som uppfyllde kriterierna för sjukdomsutbrott vid eller efter vecka 12 randomiserades till att få en åter-induktionsdos på 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) eller en dos på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) och fortsatte att ta sin respektive underhållsdosregim efteråt.

Effektresultat
De ko-primära effektmåtten i studien var klinisk remission enligt PMS (definierat som PMS ≤2 och ingen individuell subscore >1) vecka 8 och klinisk remission enligt fullständig ”Mayo score” (Full Mayo Score, FMS) (definierat som en ”Mayo score” ≤2 och ingen individuell subscore >1) vecka 52 hos patienter som uppnått kliniskt svar enligt PMS vecka 8.

Kliniska remissionsfrekvenser enligt PMS vid vecka 8 för patienter i var och en av de dubbelblinda adalimumab-induktionsgrupperna redovisas i tabell 31.

Tabell 31: Klinisk remission enligt PMS vid 8 veckor

	Adalimumab[a] Maximalt 160 mg vecka 0/placebo vecka 1 N = 30	**Adalimumab[b, c] Maximalt 160 mg vecka 0 och vecka 1** N = 47
Klinisk remission	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1 och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2
[c] Inte inkluderat en öppen induktionsdos av adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2
Obs 1: Båda induktionsgrupperna fick 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) vecka 4 och vecka 6
Obs 2: Patienter med saknade värden vecka 8 ansågs inte ha uppnått endpoint

Vid vecka 52 bedömdes klinisk remission enligt FMS hos vecka 8-responders, kliniskt svar enligt FMS (definierat som en minskning av ”Mayo score” ≥ 3 poäng och ≥ 30 % från baslinjen) hos vecka 8-responders, slemhinneläkning (definierat som ”Mayo subscore” för endoskopi ≤ 1) hos vecka 8-responders, klinisk remission enligt FMS hos vecka 8-remittenter, och andelen patienter med kortikosteroidfri remission enligt FMS hos vecka 8-responders hos patienter som fick adalimumab vid de dubbelblinda maximala underhållsdoserna på 40 mg varannan vecka (0,6 mg/kg) och maximalt 40 mg varje vecka (0,6 mg/kg) (tabell 32).

Tabell 32: Effektresultat vid 52 veckor

	Adalimumab[a] Maximalt 40 mg varannan vecka N = 31	**Adalimumab[b] Maximalt 40 mg varje vecka** N = 31
Klinisk remission hos vecka 8 PMS-responders	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinisk respons hos vecka 8 PMS-responders	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Slemhinneläkning hos vecka 8 PMS-responders	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinisk remission hos vecka 8 PMS-remittenter	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Kortikosteroidfri remission hos vecka 8 PMS-responders[c]	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
[a] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka [b] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka [c] Hos patienter som fick samtidig behandling med kortikosteroider vid baslinjen Obs: Patienter med saknade värden vecka 52 eller som randomiserades till att få åter-induktions- eller underhållsbehandling ansågs vara icke-responders för vecka 52-endpoints		

Ytterligare utforskande effekt-endpoints inkluderade kliniskt svar enligt PUCAI (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (definierat som en minskning av PUCAI ≥20 poäng från baslinjen) och klinisk remission enligt PUCAI (definierat som PUCAI <10) vecka 8 och vecka 52 (tabell 33).

Tabell 33: Utforskande endpoint-resultat enligt PUCAI

	Vecka 8	
	Adalimumab[a] Maximalt 160 mg vecka 0/placebo vecka 1 N = 30	**Adalimumab[b, c] Maximalt 160 mg vecka 0 och vecka 1** N = 47
Klinisk remission enligt PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Kliniskt svar enligt PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Vecka 52	
	Adalimumab[d] Maximalt 40 mg varannan	**Adalimumab[e] Maximalt 40 mg varje**

	vecka N = 31	**vecka** N = 31
Klinisk remission enligt PUCAI hos vecka 8 PMS-responders	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Kliniskt svar enligt PUCAI hos vecka 8 PMS-responders	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1 och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 [b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 [c] Inte inkluderat en öppen induktionsdos av adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 [d] Adalimumab0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka [e] Adalimumab0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka Obs 1: Båda induktionsgrupperna fick 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) vecka 4 och vecka 6 Obs 2: Patienter med saknade värden vecka 8 ansågs inte ha uppfyllt endpoints Obs 3: Patienter med saknade värden vecka 52 eller som randomiserades till att få åter-induktions- eller underhållsbehandling ansågs vara icke-responders för vecka 52-endpoints		

Av de adalimumab-behandlade patienterna som fick åter-induktionsbehandling under underhållsperioden, hade 2/6 (33 %) uppnått kliniskt svar enligt FMS vecka 52.

Livskvalitet
Kliniskt meningsfulla förbättringar från baslinjen observerades i IMPACT III och i resultaten för vårdgivarens arbetsproduktivitet och aktivitetsförsämring (Work Productivity and Activity Impairment – WPAI) för de grupper som behandlades med adalimumab.

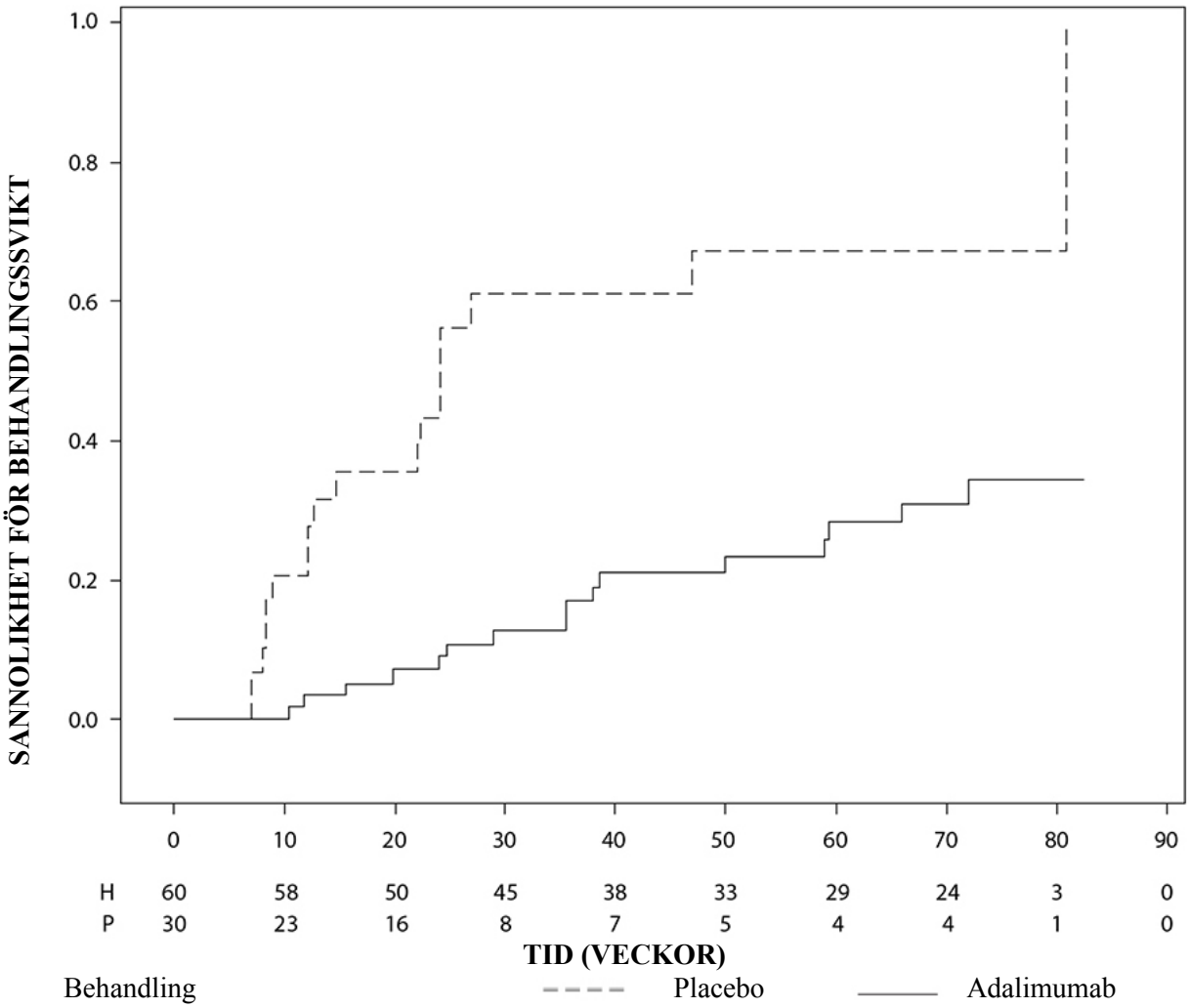
Kliniskt meningsfulla ökningar (förbättring) från baslinjen i längdtillväxt observerades för de grupper som behandlades med adalimumab, och kliniskt betydelsefulla ökningar (förbättring) från baslinjen i BMI observerades för patienter som fick den höga underhållsdosen på maximalt 40 mg (0,6 mg/kg) varje vecka

Pediatriska patienter med uveit
Adalimumabs säkerhet och effekt utvärderades i en randomiserad, dubbelmaskerad, kontrollerad studie med 90 pediatriska 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 baslinjedos 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 samtidiga läkemedel och behandlingsuppehåll under en längre period.

Kliniskt svar
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 upplevde behandlingssvikt. Adalimumab minskade signifikant risken för behandlingssvikt med 75 % jämfört med placebo, vilket framgår av hazard-kvoten (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); H = Adalimumab (antal i riskzonen).

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 absoluta biotillgängligheten beräknat från tre studier utförda med referensläkemedlet efter administrering av 40 mg adalimumab av en subkutan singeldosvar 64 %. Efter administrering av intravenösa singeldoser i intervallet 0,25 till 10 mg/kg var koncentrationerna dosproportionella. Efter doser på 0,5 mg/kg (~ 40 mg) varierade clearence från 11 till 15 ml/timme, distributionsvolymen (V_{ss}) 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 hosvuxna 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). Dalvärdena för 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/m^2 (upp till maximalt 40 mg) adalimumab subkutant 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/m^2, 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/m^2 (upp till maximalt 40 mg) adalimumab subkutant 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.

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 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) subkutant varannan vecka till pediatriska patienter med kronisk plackpsoriasis var medelvärdet ± SD för dalkoncentrationen av adalimumab vid steady-state cirka 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

Hos vuxna patienter med HS 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 och med 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 pediatriska 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 ungdomar med en högre kroppsvikt och otillräckligt behandlingssvar dra nytta av att få den rekommenderade vuxendosen på 40 mg varje vecka.

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 i serum 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 pediatriska patienter med måttlig till svår CD, var den öppna induktionsdosen av adalimumab 160/80 mg respektive80/40 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±6,6 µg/ml för patienter ≥40 kg (160/80 mg) och 10,6±6,1 µg/ml för patienter <40 kg (80/40 mg).

För patienter som stod kvar på sin randomiseringsbehandling var dal-medelvärdet (±SD) för adalimumab vid vecka 52 9,5±5,6 µg/ml för standarddosgruppen och 3,5±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±11,4 µg/ml (40/20 mg, varje vecka) och 6,7±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. Medeldalvärden vid steady-state på ungefär 8 µg/ml sågs hos patienter med ulcerös kolit som fick underhållsdosering med adalimumab 40 mg varannan vecka.

Efter den subkutana administreringen av den kroppsviktsbaserade dosen på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka till pediatriska patienter med ulcerös kolit var den genomsnittliga dalkoncentrationen av adalimumab i serum vid steady-state 5,01 ± 3,28 µg/ml vecka 52. För patienter som fick 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka var den genomsnittliga (± SD) dalkoncentrationen av adalimumab i serum vid steady-state 15,7 ± 5,60 µg/ml vecka 52.

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 pediatriska patienter med uveit predikterades med hjälp av populationsbaserad farmakokinetisk modellering och simulering, baserad på farmakokinetik hos andra pediatriska 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 pediatriska patienter ≥40 kg med CD och UC).

Exponerings-responsförhållande hos pediatriska patienter

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

Exponerings-responsförhållanden mellan koncentrationen av adalimumab och effekt hos pediatriska 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 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 1300 RA patienter visade en tendens till högre synbar clearence med ökande kroppsvikt. Efter justering för viktskillnader, verkade skillnader i kön och ålder ha minimal effekt på adalimumabs clearence. 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

Gängse 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

Natriumklorid
Sackaros
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

En förfylld spruta eller förfylld injektionspenna kan förvaras vid rumstemperatur upp till högst 25 °C under en period upp till 30 dagar. Den förfyllda sprutan eller förfyllda injektionspennan måste kasseras om den inte används inom 30-dagarsperioden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Hukyndra 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

0,4 ml injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta (typ I glas) med en fast 29-gauge nål, utökat fingerstöd och nålskydd, samt kolvpropp (bromobutylgummi).

Förpackningsstorlekar: 1, 2 eller 6 förfyllda sprutor förpackade i ett blister av PVC/PE, med 1, 2 eller 6 spritsuddar.

Hukyndra 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
0,4 ml injektionsvätska, lösning i ett förfyllt nålbaserat injektionssystem (autoinjektor) innehållande en förfylld spruta (typ I glas) med en fast 29-gauge nål och en kolvpropp (bromobutylgummi). Injektionspennan är en handhållen, mekanisk injektionsenhet för engångsbruk.

Förpackningsstorlekar: 1, 2 eller 6 förfyllda injektionspennor förpackade i ett blister av PVC/PE, med 1, 2 eller 6 spritsuddar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Hukyndra 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

EU/1/21/1589/001
EU/1/21/1589/002
EU/1/21/1589/003

Hukyndra 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

EU/1/21/1589/004
EU/1/21/1589/005
EU/1/21/1589/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 november 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

▼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

Hukyndra 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En 0,8 ml endos förfylld spruta innehåller 80 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.

Klar och färglös injektionsvätska, lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

Hukyndra i kombination med metotrexat är indicerat för:
- behandling av måttlig till svår, aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter när andra sjukdomsmodifierande anti-reumatiska läkemedel (DMARDs) inklusive metotrexat inte haft tillräcklig effekt.

- behandling av svår, aktiv och progredierande reumatoid artrit hos vuxna som inte tidigare behandlats med metotrexat.

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

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

Psoriasis

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

Hukyndra är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv HS (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

Hukyndra 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.

Pediatriska patienter med Crohns sjukdom

Hukyndra är indicerat för behandling av måttlig till svår, aktiv Crohns sjukdom hos pediatriska 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

Hukyndra 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.

Pediatriska patienter med ulcerös kolit

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

Uveit

Hukyndra 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.

Pediatriska patienter med uveit

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

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

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

Hukyndra finns endast tillgängligt som 40 mg förfylld spruta, 40 mg förfylld penna och 80 mg förfylld spruta. Det är följaktligen inte möjligt att administrera Hukyndra till patienter som behöver mindre än

en full dos på 40 mg. Om en annan dos krävs, bör andra adalimumabprodukter som erbjuder ett sådant alternativ användas.

Dosering

Reumatoid artrit
Den rekommenderade dosen av Hukyndra 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 Hukyndra.

Behandling med glukokortikoider, salicylater, icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID) eller analgetika kan fortsätta under behandling med Hukyndra. 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 Hukyndra 40 mg varannan vecka ha nytta av en ökning av dosen 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 omprövas hos en patient som inte svarat inom denna tidsperiod.

Psoriasis
Den rekommenderade dosen av Hukyndra 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. Hukyndra 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta och/eller förfylld injektionspenna finns tillgängliga för underhållsdosen.

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

Patienter som inte svarat tillräckligt på behandlingen efter 16 veckor med Hukyndra 40 mg varannan vecka kan dra nytta av en ökning av dosen 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 dosen (se avsnitt 5.1). Om patienten svarar tillfredsställande på behandlingen med 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka kan dosen därefter minskas till 40 mg varannan vecka.

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

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

Om behandlingen avbryts kan Hukyndra 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 Hukyndra för vuxna patienter med måttlig till svår, aktiv Crohns sjukdom är 80 mg vecka 0 följt av 40 mg vecka 2. Om ett snabbare behandlingssvar är nödvändigt kan dosen 160 mg vecka 0 (givet som två 80 mg injektioner på en dag eller som en 80 mg

injektion per dag i två dagar i följd), följt av 80 mg vecka 2 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 Hukyndra och tecken och symtom på sjukdomen återkommer, kan Hukyndra återinsättas. Erfarenhet av återinsättande efter mer än 8 veckor sedan den senaste dosen är begränsad.

Vid underhållsbehandling kan kortikosteroider trappas ut i enlighet med kliniska riktlinjer.

Vissa patienter som upplever minskat terapisvar med Hukyndra 40 mg varannan vecka, kan ha fördel av att öka dosen till 40 mg Hukyndra varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Vissa patienter som inte har svarat på behandlingen vid vecka 4 kan ha fördel av fortsatt underhållsbehandling till och med vecka 12. Om patienten inte har svarat på behandling under denna tidsperiod, bör fortsatt behandling tas under noggrant övervägande.

Ulcerös kolit
Den rekommenderade induktionsdoseringen för vuxna patienter med måttlig till svår ulcerös kolit är 160 mg vecka 0 (givet som två 80 mg injektioner under en dag eller som en 80 mg injektion per dag under två på varandra följande dagar) och 80 mg vecka 2. 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 minskat behandlingssvar med Hukyndra 40 mg varannan vecka, kan ha fördel av att öka dosen till 40 mg Hukyndra varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

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

Uveit
Den rekommenderade dosen av Hukyndra för vuxna patienter med uveit är en startdos på 80 mg, följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen. Hukyndra 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta och/eller förfylld injektionspenna finns tillgängliga för underhållsdosen. Det finns begränsad erfarenhet av att påbörja behandling med Hukyndra som monoterapi. Behandling med Hukyndra 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 Hukyndra.

Nyttan och risken med fortsatt långtidsbehandling bör utvärderas 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

Hukyndra finns endast tillgängligt som 40 mg förfylld spruta, 40 mg förfylld penna och 80 mg förfylld spruta. Det är följaktligen inte möjligt att administrera Hukyndra till pediatriska patienter som behöver

mindre än en full dos på 40 mg. Om en annan dos krävs bör andra adalimumabprodukter som erbjuder ett sådant alternativ användas.

Pediatriska patienter med plackpsoriasis

Säkerhet och effekt för adalimumab hos barn i åldern 4–17 år har fastställts för plackpsoriasis. Den rekommenderade dosen av Hukyndra är upp till maximalt 40 mg per dos.

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 dosen av Hukyndra är 80 mg vid vecka 0 följt av 40 mg varannan vecka med start vecka 1 via subkutan injektion.

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

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

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

Om behandlingen avbryts kan Hukyndra återinsättas vid behov.

Nyttan 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.

Pediatriska patienter med Crohns sjukdom

Den rekommenderade dosen av Hukyndra för patienter med Crohns sjukdom 6–17 år baseras på kroppsvikt (tabell 1). Hukyndra administreras via subkutan injektion.

Tabell 1. Adalimumab-dosering för pediatriska patienter med Crohns sjukdom

Kroppsvikt	Induktionsdos	Underhållsdos med start vecka 4*
<40 kg	• 40 mg vecka 0 och 20 mg vecka 2* Om det finns behov av 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	-
≥40 kg	• 80 mg vecka 0 och 40 mg vecka 2 Om det finns behov av 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

*Hukyndra finns endast tillgängligt som 40 mg förfylld spruta, 40 mg förfylld injektionspenna och 80 mg förfylld spruta. Det är följaktligen inte möjligt att administrera Hukyndra till patienter som behöver mindre än en full dos på 40 mg.

Patienter som upplever ett otillräckligt terapisvar kan ha fördel av att höja dosen till:
- ≥ 40 kg: 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka

Fortsatt behandling ska noga övervägas hos patienter som inte har svarat efter 12 veckor.

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

Hukyndra finns endast tillgängligt som 40 mg förfylld spruta, 40 mg förfylld penna och 80 mg förfylld spruta. Det är följaktligen inte möjligt att administrera Hukyndra till pediatriska patienter som behöver mindre än en full dos på 40 mg. Om en annan dos krävs bör andra adalimumabprodukter som erbjuder ett sådant alternativ användas.

Pediatriska patienter med ulcerös kolit
Den rekommenderade dosen av Hukyndra för patienter 6–17 år med ulcerös kolit baseras på kroppsvikt (tabell 2). Hukyndra administreras via subkutan injektion.

Tabell 2. Adalimumab-dosering för pediatriska patienter med ulcerös kolit

Kroppsvikt	Induktionsdos	Underhållsdos med start vecka 4*
< 40 kg	• 80 mg vecka 0 (givet som en 80 mg injektion) och • 40 mg vecka 2 (givet som en 40 mg injektion)	• 40 mg varannan vecka
≥ 40 kg	• 160 mg vecka 0 (givet som två 80 mg injektioner under en dag eller en 80 mg injektion per dag under två på varandra följande dagar) och • 80 mg vecka 2 (givet som en 80 mg injektion)	• 80 mg varannan vecka

* Pediatriska patienter som fyller 18 år medan de står på Hukyndra ska fortsätta med sin ordinerade underhållsdos.

Fortsatt behandling efter 8 veckor bör övervägas noggrant för patienter som inte visar tecken på svar inom denna tidsperiod.

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

Pediatriska patienter med uveit

Den rekommenderade dosen av Hukyndra för pediatriska patienter med uveit från 2 års ålder baseras på kroppsvikt (tabell 3). Hukyndra administreras via subkutan injektion.

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

Tabell 3. Adalimumab-dosering för pediatriska patienter med uveit

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

När behandling med Hukyndra 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 adalimumab hos barn under 2 år för denna indikation.

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

Administreringssätt

Hukyndra administreras via subkutan injektion. Kompletta användarinstruktioner finns i bipacksedeln.

Hukyndra finns endast tillgängligt som 40 mg förfylld spruta och 40 mg förfylld penna och 80 mg förfylld spruta. Det är följaktligen inte möjligt att administrera Hukyndra till patienter som behöver mindre än en full dos på 40 mg. Om en annan dos krävs bör andra adalimumabprodukter som erbjuder ett sådant alternativ användas.

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 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 tillverkningssatsnummer 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 Hukyndra. Eftersom eliminering av adalimumab kan ta upp till fyra månader, ska monitorering fortsätta under denna period.

Behandling med Hukyndra bör inte påbörjas hos patienter med pågående infektioner, inklusive kroniska eller lokaliserade infektioner, förrän infektionerna är under kontroll. 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 Hukyndra-behandling övervägas innan behandlingen påbörjas (se *Andra opportunistiska infektioner*).

Patienter som utvecklar en ny infektion under tiden för behandling med Hukyndra ska monitoreras noga och genomgå en fullständig diagnostisk utvärdering. Behandling med Hukyndra 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 bör iaktta försiktighet när behandling med adalimumab övervägs till patienter som tidigare haft återkommande infektioner, eller som har bakomliggande tillstånd som kan öka infektionskänsligheten, inklusive samtidig användning av immunosuppressiva läkemedel.

Allvarliga infektioner
Allvarliga infektioner, inklusive sepsis, pga. bakteriell, mykobakteriell, invasiv svamp-, parasit-, eller virusinfektion, 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 septikemi. 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 Hukyndra måste alla patienter utvärderas för både aktiv och inaktiv (”latent”) tuberkulosinfektion. Denna utvärdering ska inkludera en detaljerad klinisk utvärdering av patienthistorik av tuberkulos eller möjlig 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,får inte behandling med Hukyndra påbörjas (se avsnitt 4.3).

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

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

Om latent tuberkulos diagnosticeras, måste lämplig behandling med anti-tuberkulosprofylax startas, innan Hukyndrabehandling påbörjas, och i enlighet med gällande lokala riktlinjer.

Användning av anti-tuberkulosprofylax ska också övervägas före behandlingsstart med Hukyndra hos patienter med flera eller signifikanta riskfaktorer för tuberkulos trots negativt tuberkulintest, samt hos patienter med en tidigare historia av latent eller aktiv tuberkulos när adekvat behandling inte kan bekräftas.

Trots profylaxbehandling av tuberkulos, har fall av reaktiverad tuberkulos setts hos patienter som behandlats med Hukyndra. 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, håglöshet inträffar under eller efter behandling med Hukyndra).

Andra opportunistiska infektioner
Opportunistiska infektioner, inklusive invasiv svampinfektion har setts hos patienter som får adalimumab. Dessa infektioner har inte alltid upptäckts hos patienter som tar TNF-antagonister och detta resulterade i försenad adekvat behandling, ibland med dödlig utgång.

Hos patienter som utvecklar tecken och symtom såsom feber, sjukdomskänsla, viktnedgång, svettningar, hosta, dyspné och/eller lunginfiltrat eller annan allvarlig systemisk sjukdom med eller utan samtidig chock ska en invasiv svampinfektion misstänkas och behandling med Hukyndra omedelbart 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 Hukyndra startas. För patienter som testas positiva för hepatit B-infektion, rekommenderas konsultation med en läkare med erfarenhet av att behandla hepatit B.

Bärare av HBV som behöver behandling med Hukyndra ska noga övervakas för tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen Hukyndra åtskilliga månader efter att behandlingen har avslutats. Data saknas avseende behandling av patienter som är bärare av HBV och som får anti-viral behandling tillsammans med TNF-antagonist, för att förebygga HBV-reaktivering. Hos patienter som utvecklar HBV-reaktivering, ska behandling med Hukyndra 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-Barrés syndrom. Förskrivare ska vara försiktiga när användning av Hukyndra övervägs till patienter med existerande eller nyligen debuterade symtom som överensstämmer med en diagnos på centrala eller perifera demyeliniserande tillstånd; att avbryta behandling med Hukyndra 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 Hukyndrabehandling startas och regelbundet under behandlingen för att utvärdera underliggande eller nyutveckladecentrala 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 adalimumab-administrering. Om en anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig allergisk reaktion skulle inträffa, ska administreringen av Hukyndra 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 bakgrundsrisk för lymfom och leukemi hos reumatoid artrit-patienter med långvarig, högaktiv, 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 en mängd 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 Hukyndra ska noga övervägas. En risk för utvecklande av hepatospleniskt T-cellslymfom hos patienter som behandlas med Hukyndra kan inte uteslutas (se avsnitt 4.8).

Inga studier har gjorts som inkluderar patienter med en historik av malignitet eller patienter som fortsätter med adalimumab-behandling efter utvecklande av malignitet. Således ska ytterligare försiktighet iakttas då man överväger Hukyndrabehandling 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 Hukyndra. 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 allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL), rapporterades fler maligniteter, mestadels i lungan eller huvudet 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 före 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 bloddyskrasi (ex. långvarig feber, blåmärke, blödning, blekhet) under pågående behandling med Hukyndra. Behandlingsuppehåll med Hukyndra ska övervägas hos patienter med konstaterad signifikant hematologisk avvikelse.

Vaccinationer

Liknande antikroppssvar på standard 23-valent pneumokockvaccination och trivalent influensavirus-vaccination sågs i en studie hos 226 vuxna med reumatoid artrit som behandlades med adalimumab eller placebo. Inga data finns tillgängliga avseende sekundär spridning av infektion av levande vaccin hos patienter som behandlas med adalimumab.

Det rekommenderas att pediatriska patienter, om möjligt, vaccineras enligt gällande riktlinjer för allmän vaccination innan behandling med Hukyndra påbörjas.

Patienter på Hukyndra kan få vaccinationer samtidigt, förutom med levande vacciner. För spädbarn som exponerats för adalimumab under graviditeten rekommenderas inte 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 försämrad kronisk hjärtsvikt och ökad mortalitet beroende på kronisk hjärtsvikt observerats. Fall med försämring av kronisk hjärtsvikt har även rapporterats hos patienter som använder adalimumab. Hukyndra ska användas med försiktighet hos patienter med mild hjärtsvikt (NYHA klass I/II). Hukyndra är kontraindicerat vid måttlig eller svår hjärtsvikt (se avsnitt 4.3). Behandling med Hukyndra ska avbrytas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade symtom på kronisk hjärtsvikt.

Autoimmuna processer

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

Samtidig administrering av biologiska DMARDs eller TNF-antagonister

I kliniska studier har allvarliga infektioner setts vid samtidig användning av anakinra och en annan TNF-antagonist, etanercept, utan ökad klinisk fördel jämfört med etanercept ensamt. På grund av biverkningsbilden som sågs vid kombinationen av etanercept med anakinra-terapi, skulle kombination av anakinra och andra TNF-antagonister också kunna ge liknande toxiciteter. 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 Hukyndrabehandling bör övervakas noggrant för infektioner och lämpliga åtgärder ska vidtas. 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. Tillgängliga 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.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 0,4 ml d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Adalimumab har studerats hos patienter med reumatoid artrit, polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och psoriasisartrit. Patienterna tog adalimumab som monoterapi eller i kombination med 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 Hukyndra.

Graviditet

Prospektivt insamlade 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 effektmåtten - spontana

aborter, mindre fosterskador, prematur födsel, födelsestorlek och allvarliga eller opportunistiska infektioner och inga dödfödslar 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 TNFα, kan adalimumab som administreras under graviditet påverka normalt immunsvar hos det nyfödda barnet. Adalimumab ska endast användas under graviditet om det finns ett uttalat behov.

Adalimumab kan överföras via placenta till serum hos nyfödda barn, vars mödrar behandlats med adalimumab under graviditeten. Följaktligen 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 bröstmjölk i mycket låga koncentrationer. Koncentrationerna av adalimumab i bröstmjölk 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 ammade barnet. Följaktligen kan Hukyndra användas under amning.

Fertilitet

Prekliniska data på fertilitetseffekter av adalimumab finns ej tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Hukyndra kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Svindel och försämrad syn kan inträffa vid administrering av Hukyndra (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 (AS och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS), psoriasisartrit, Crohns sjukdom, ulcerös kolit, psoriasis, HS och uveit. Pivotala kontrollerade studier innefattade 6089 patienter som behandlats med adalimumab och 3 801 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 sinuit), 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-reaktivering 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-Johnsons syndrom.

Pediatrisk population

Generellt sett var biverkningarna som sågs hos pediatriska 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 4 nedan, uppdelade i organklasser och frekvens: mycket vanliga (≥1/10); vanliga (≥1/100 till <1/10); mindre vanliga (≥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 4: Biverkningar

Organklass	**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),

Organklass	Frekvens	Biverkningar
		melanom**
	Sällsynt	Leukemi[1)]
	Ingen känd frekvens	Hepatospleniskt T-cell lymfom[1)] Merkel-cellscarcinom (neuroendokrin carcinom i huden)[1)], Kaposis sarkom
Blodet och lymfsystemet*	Mycket vanliga	Leukopeni (inklusive neutropeni och agranulocytos), anemi
	Vanliga	Leukocytos, trombocytopeni
	Mindre vanliga	Idiopatisk tromobytopen purpura
	Sällsynta	Pancytopeni
Immunsystemet*	Vanliga	Hypersensitivitet, allergier (inklusive säsongsallergi)
	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, sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet*	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Parestesi (inklusive hypoastesi), migrän, nervrotskompression
	Mindre vanliga	Cerebrovaskulär olycka[1)], tremor, neuropati
	Sällsynta	Multipel skleros, demyeliniserande sjukdomar (t.ex. optisk neurit, Guillain-Barrés syndrom) [1)]
Ögon	Vanliga	Synnedsättning, konjunktivit, blefarit, ögonsvullnad
	Mindre vanliga	Diplopi
Öron och balansorgan	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Dövhet, tinnitus
Hjärtat*	Vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Hjärtinfarkt[1)], arytmi, kronisk hjärtsvikt

Organklass	Frekvens	Biverkningar
	Sällsynta	Hjärtstillestånd
Blodkärl	Vanliga	Hypertension, rodnad, hematom
	Mindre vanliga	Aortaaneurysm, vaskulär artärocklusion, tromboflebit
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum*	Vanliga	Astma, dyspné, hosta
	Mindre vanliga	Pulmonell embolism[1)], interstitiell lungsjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom, pneumonit, pleural effusion[1)]
	Sällsynta	Pulmonell fibros[1)]
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärta, 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 leverenzymer
	Mindre vanliga	Kolecystit och kolelitias, leversteatos, förhöjt bilirubin
	Sällsynta Ingen känd frekvens	Hepatit, reaktivering av hepatit B[1)], autoimmun hepatit[1)] 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	Nattsvettningar, ärr
	Sällsynta	Erytema multiforme[1)], Stevens-Johnsons syndrom[1)], angioödem[1)], kutan vaskulit[1)], lichenoida hudreaktioner[1)]
	Ingen känd frekvens	Förvärrande av dermatomyosit symtom[1)]
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta
	Vanliga	Muskelspasmer (inklusive förhöjt

Organklass	Frekvens	Biverkningar
		blodkreatininfosfokinas)
	Mindre vanliga	Rabdomyolys, Systemisk lupus erytematos
	Sällsynta	Lupus-liknande syndrom
Njurar och urinvägar	Vanliga Mindre vanliga	Försämrad njurfunktion, hematuri Nokturi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Erektil 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
Undersökningar*	Vanliga	Koagulations och blödningsstörningar (inklusive förlängd aktiverad partiell tromboplastintid), Positivt autoantikroppstest (inklusive dubbelsträngad DNA), förhöjt blodlaktatdehydrogenas
	Ingen känd frekvens	Viktökning[2)]
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Försämrad läkning

* Ytterligare information kan hittas i avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8
** Inklusive öppna förlängningsstudier
1) Inklusive spontanrapporterade data
2) Medelförändringen av kroppsvikten från baslinjen för adalimumab varierade mellan 0,3 kg och 1,0 kg för alla indikationer för vuxna jämfört med (minus) -0,4 kg till 0,4 kg för placebo under en behandlingsperiod på 4–6 månader. Viktökning på 5–6 kg har även observerats i långvariga förlängningsstudier med en medelexponeringstid på ca 1–2 år utan kontrollgrupp, i synnerhet hos patienter med Crohns sjukdom och ulcerös kolit. Mekanismen bakom denna effekt är oklar men kan vara associerad med adalimumabs antiinflammatoriska effekt.

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 lokalisationer) 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 pediatriska patienter med en exponeringstid av 655,6 patientår i adalimumab-studier hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit). Dessutom observerades inga maligniteter hos 192 pediatriska patienter med en exponering av 498,1 patientår under adalimumab-studier på pediatriska patienter med Crohns sjukdom. Inga maligniteter observerades hos 77 pediatriska patienter med en exponeringstid av 80,0 patientår i adalimumab-studier hos pediatriska patienter med kronisk plackpsoriasis. Inga maligniteter observerades hos 93 pediatriska patienter med en exponeringstid av 65,3 patientår i en adalimumab-studie hos pediatriska patienter med ulcerös kolit. Inga maligniteter observerades hos 60 pediatriska patienter med en exponeringstid av 58,4 patientår i en adalimumab-studie på pediatriska 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, AS, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS, psoriasisartrit, psoriasis, HS, 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 1 000 patientår hos kontrollpatienterna. Av dessa hudcancertyper förekom skivepitelcarcinom med frekvensen (95 % konfidensintervall) av 2,7 (1,4; 5,4) per 1 000 patientår hos adalimumab-behandlade patienter och 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 patientår hos kontrollpatienter. Frekvensen (95 % konfidensintervall) av lymfom var 0,7 (0,2; 2,7) per 1 000 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 26 439 patientår av behandling, så var malignitetsfrekvensen, andra än lymfom och icke-melanom hudcancer, ungefär 8,5 per 1 000 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 1 000 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 1 000 patient

behandlingsår. Den rapporterade frekvensen för icke-melanom hudcancer och lymfom är ungefär 0,2 respektive 0,3 per 1 000 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 kliniska tecken på nydebuterat 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 ALAT ökningar ≥3 x 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 ALAT ökningar ≥3 x ULN hos 6,1 % av adalimumab-behandlade patienter och 1,3 % av kontroll-behandlade patienter. De flesta ALAT ökningar uppstod vid samtidig användning av metotrexat. Ingen ALAT ökning ≥3 x 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 Crohns sjukdom och ulcerös kolit med en varierande kontrollperiod på mellan 4 och 52 veckor, så uppstod ALAT ökningar ≥3 x ULN hos 0,9 % av adalimumab -behandlade patienter och 0,9 % av kontroll-behandlade patienter.

I fas-3 prövningen av adalimumab hos pediatriska patienter med Crohns sjukdom, som utvärderade effekt och säkerhet hos två kroppsviktsjusterade underhållsdoseringar, efter en kroppsviktsjusterad induktionsbehandling upp till 52 veckors behandling, så uppstod ALAT ökningar ≥3 x 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 ALAT ökningar ≥3 x ULN hos 1,8 % av adalimumab-behandlade patienter och 1,8 % av kontroll-behandlade patienter.

Ingen ALAT-ökning ≥3 x ULN uppstod i fas-3 prövningar med adalimumab hos pediatriska patienter med plackpsoriasis.

I kontrollerade prövningar med adalimumab hos patienter med HS (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 ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 0,3 % av adalimumab-behandlade patienter och 0,6 % av kontroll-behandladepatienter.

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 ALAT-ökningar ≥3 x ULN hos 2,4 % av adalimumab-behandlade patienter och hos 2,4 % av kontrollbehandlade patienter.

I den kontrollerade fas 3-prövningen av adalimumab hos pediatriska patienter med ulcerös kolit (N = 93) som utvärderade effekt och säkerhet av en underhållsdos på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka (N = 31) och en underhållsdos på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka (N = 32), efter kroppsviktsjusterad induktionsdosering på 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 (N = 63), eller en induktionsdos på 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 (N = 30), förekom ALAT-stegringar ≥3 X ULN hos 1,1 % (1/93) av patienterna.

Över alla indikationer i kliniska prövningar var patienter med förhöjt ALAT 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 leverrubbningar 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 adalimumab ensamt.

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 listade i Bilaga V.

4.9 Överdosering

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

Hukyndra 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 IC_{50} 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 akutfasreaktanter för inflammation (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 HS 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 TNFα. Endoskopistudier av tarmmukosa har visat på läkning hos adalimumab-behandlade patienter.

Klinisk effekt och säkerhet

Reumatoid artrit
Adalimumab har utvärderats i mer än 3 000 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. Smärta vid injektionsstället för adalimumab 40 mg/0,4 ml utvärderades i två randomiserade, aktivt kontrollerade, enkelblindade, crossover-studier med två perioder.

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 mg 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 antireumatiska 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 guldsalter. 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.

RA-studie VI och VII utvärderade respektive 60 patienter med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit som var ≥18 år. Patienterna i studierna var antingen redan användare av adalimumab 40 mg/0,8 ml och beskrev sin smärta vid injektionsstället som åtminstone 3 cm (på en 0–10 cm VAS-skala), eller biologiskt naiva patienter som påbörjade behandling med adalimumab 40 mg/0,8 ml. Patienterna

randomiserades till att ges en endos av adalimumab 40 mg/0,8 ml eller adalimumab 40 mg/0,4 ml, följt av en enkel injektion av den motsatta behandlingen vid nästföljande dos.

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. Den primära endpointen i RA-studierna VI och VII var smärta vid injektionsstället direkt efter en injektion utvärderat enligt 0–10 cm på en VAS-skala.

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-doseringen är summerade i tabell 5.

Tabell 5: ACR-svar i placebo-kontrollerade studier (% av patienter)

Svar	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 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 varannan 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 standardbehandling 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 6).

Tabell 6: 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 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.

I den öppna förlängningsstudien för RA-studie V bibehölls 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 (CRP) <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/metrotrexat 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 7) än patienter som enbart fick metotrexat.

I den öppna förlängningen av RA-studie III, upprätthålls minskningen i progressionhastigheten 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 progression av 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 7: 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 Score	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 % konfidens intervall för skillnaden i förändringen av scores mellan metotrexat och adalimumab.
[c] Baserat på rank analys
[d] Joint Space Narrowing

I RA-studie V bedömdes den strukturella ledskadan radiografiskt och uttrycktes som förändring i modifierad Total Sharp Score (se tabell 8).

Tabell 8: 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 <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 flesta 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.

Smärta vid injektionsstället
För poolade crossover RA-studier VI och VII observerades en statistiskt signifikant skillnad för smärta vid injektionsstället direkt efter dosering mellan adalimumab 40 mg/0,8 ml och adalimumab 40 mg/0,4 ml (genomsnittligt VAS på 3,7 cm jämfört med 1,2 cm, på en skala av 0–10 cm, $p < 0,001$). Detta representerar ett medianvärde på 84 % minskning av smärta vid injektionsstället.

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 (Psoriasis studie III).

Psoriasis studie I (REVEAL) utvärderade 1 212 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 ≥PASI 75 vid vecka 33 och som ursprungligen randomiserades till aktiv behandling i Period A, re-randomiserades i period C till 40 mg adalimumab varannan vecka eller placebo i ytterligare 19 veckor. För alla behandlingsgrupper var medelvärdet 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 ≥PASI 50 svar vid vecka 8 och/eller 12 fick inga ytterligare doshöjningar. För alla behandlingsgrupper var medelvärdet 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 9 och 10).

Tabell 9: Ps Studie I (REVEAL) 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 centerjusterad frekvens [b] p <0,001, adalimumab jämfört med placebo		

Tabell 10: Ps studie II (CHAMPION) 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)	18 (16,7) [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 utsättningssperioden 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 ”nästan utläkt” 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 11). 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 11: Ps studie IV Effektresultat vid 16, 26 och 52 veckor

Endpoint	**Vecka 16 Placebokontrollerad**		**Vecka 26 Placebokontrollerad**		**Vecka 52 Öppen förlängningsstudie**
	Placebo N=108	**Adalimumab 40 mg varannan vecka N=109**	**Placebo N=108**	**Adalimumab 40 mg varannan vecka N=109**	**Adalimumab 40 mg varannan vecka N=80**
≥ 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.

Hidradenitis suppurativa
Adalimumabs säkerhet och effekt utvärderades i randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade studier och i en öppen förlängningsstudie hos vuxna patienter med måttlig till svår HS som var intoleranta mot, hade en kontraindikation mot eller otillräckligt svar efter en minst 3 månader lång behandling med systemisk antibiotika. Patienterna i HS-I och HS-HSHAHSII 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.

Kliniskt svar
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 ett initialt baslinjevärde 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 12). Patienter som behandlats med adalimumab hade en signifikant lägre risk för försämring av sjukdomen under den initiala behandlingsperioden på 12 veckor.

Tabell 12: 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 = värsta tänkbara hudsmärta				

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 placebogruppen, jämfört med adalimumab-gruppen, en 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 läkemedelsbehandling som uppmätts via Treatment Satisfaction Questionnaire – medicinal products (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 13).

Tabell 13: Andel patienter[a] som uppnått HiSCR[b] 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 68,3 % 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 %).

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 kliniskt svar (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 14.

Tabell 14: 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 %*
Kliniskt svar (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. Upprätthållande av remission och svarsfrekvenser visas i tabell 15. 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 15: Längden på klinisk remission och svar (% av patienter)

	Placebo	**Adalimumab 40 mg varannan vecka**	**Adalimumab 40 mg varje vecka**
Vecka 26	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Klinisk remission	17 %	40 %*	47 %*
Kliniskt svar (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 %*
Kliniskt svar (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 de som fick kortikosteroider vid baslinje

Av de patienter som inte hade svarat vid vecka 4, hade 43 % av patienterna som fick underhållsbehandling 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 fortsatt underhållsbehandling till och med vecka 12. Behandling som fortsätter efter vecka 12 resulterade inte in 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 klinisk remission. Ett kliniskt svar (CR-100) bibehölls hos 102 respektive 233 patienter.

Livskvalitet
I CD-studie I och II, uppnåddes statistiskt 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.

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-antagonistnaïva 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 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). Av de som behandlats med adalimumab i studie UC-II och befann sig i remission vid vecka 8, befann sig 21/41 (51 %) i remission vid vecka 52.

Resultat från hela populationen i studie UC-II visas i tabell 16.

Tabell 16: Svar, remission och mukosaläkning i studie UC-II (% av patienter)

	Placebo	**Adalimumab 40 mg varannan vecka**
Vecka 52	**N=246**	**N=248**
Kliniskt svar	18 %	30 %*
Klinisk remission	9 %	17 %*
Mukosaläkning	15 %	25 %*
Steroidfri remission i ≥ 90 dagar [a]	6 % (N=140)	13 % * (N=150)
Vecka 8 och 52		
Bibehållet svar	12 %	24 %**
Bibehållen remission	4 %	8 %*
Bestående mukosaläkning	11 %	19 %*

Klinisk remission med ”Mayo score” ≤2 utan någon subscore >1;
Kliniskt svar minskas från baslinjen vid ”Mayo score” ≥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 de 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 adalimumab-behandlade 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 17). Båda studierna demonstrerade en tidig och bibehållen effekt av adalimumab med avseende på frekvens av behandlingssvikt jämfört med placebo (se figur 1).

Tabell 17: 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

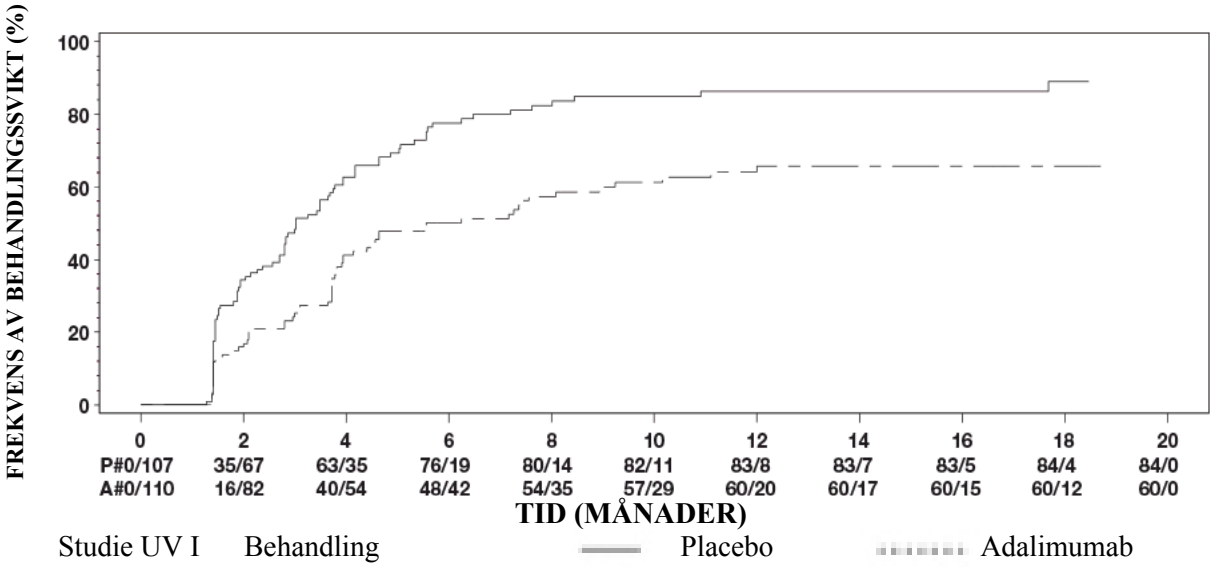
OBS: Behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I), eller vid eller efter vecka 2 (studie UV II) räknades som en incident. Bortfall på grund av andra skäl än behandlingssvikt censurerades vid tidpunkten då bortfallet skedde.

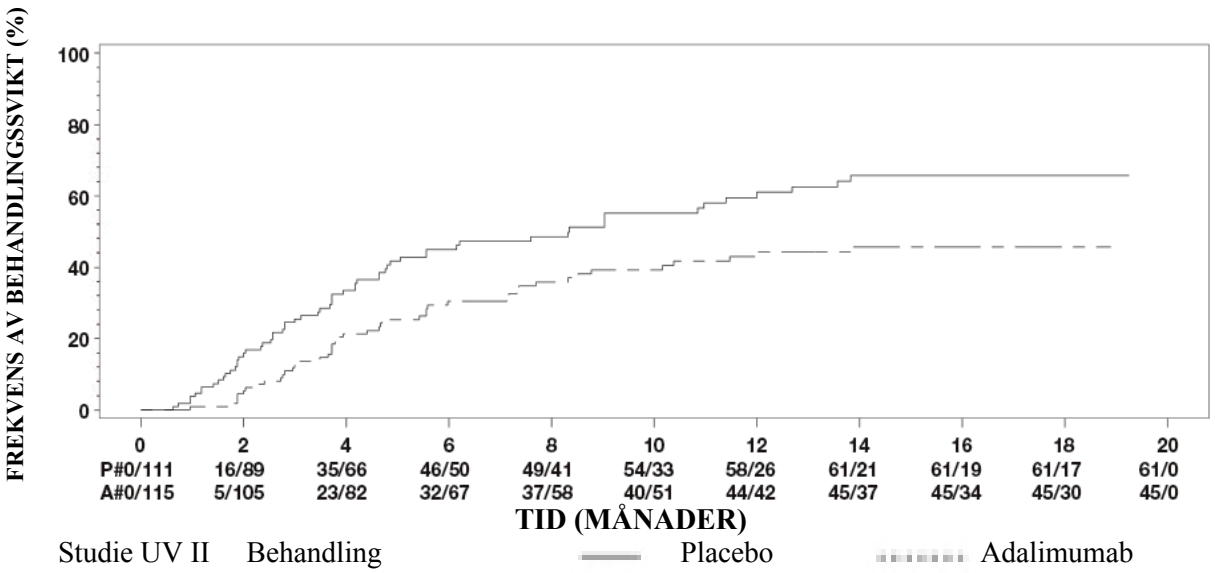
[a] HR för adalimumab jämfört med placebo från proportionella hazard-regressioner med behandling som faktor.

[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 1. 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 utvärderbara patienter (74 %) 78 veckors öppen adalimumab-behandling. Baserat på observerade data, hade 216 (80,3 %) patienter en lågaktiv sjukdomsperiod (inga aktiva inflammatoriska lesioner, AC-cellgrad ≤0,5+, VH grad ≤0,5+) med en samtidig steroiddos på ≤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.

Immunogenicitet

Antikroppar mot adalimumab kan utvecklas under adalimumab-behandling. 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

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 effekt av aktiv substans 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).

Pediatriska 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 pediatriska patienter i åldern mellan 6 och 17 år med måttlig till svår Crohns sjukdom (CD) definierad som Pediatrisk 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 18.

Tabell 18: 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 kliniskt svar (definierad som en sänkning i PCDAI score med minst 15 punkter från baslinjen) presenteras i tabell 19. Diskontinuering av kortikosteroider eller immunomodulatorer presenteras i tabell 20.

Tabell 19:
Pediatrisk CD studie
PCDAI Klinisk remission och svar

	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
Kliniskt svar	59,1 %	48,4 %	0,073
Vecka 52			
Klinisk remission	33,3 %	23,2 %	0,100
Kliniskt svar	41,9 %	28,4 %	0,038

* p värde för standarddos jämfört med lågdos.

Tabell 20:
Pediatrisk CD studie
Diskontinuering av kortikosteroider eller immunomodulerare 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 immunomodulerare[2]	**N=60**	**N=57**	
Vecka 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistelremission[3]	**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] Immunosupprimerande behandling kunde endast avbrytas vid eller efter vecka 26 av prövaren om patienten ej nådde kriteriet för klinisk respons.
[3] definierad som stängning av alla fistlar som var öppna vid baslinjen under minst 2 efterföljande post-baslinje besök.

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

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

Ett hundra patienter (n=100) från den pediatriska CD-studien fortsatte in i en oblindad 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 kliniskt svar enligt PCDAI.

Pediatriska patienter med ulcerös kolit

Säkerhet och effekt för adalimumab utvärderades i en randomiserad, dubbelblind multicenterstudie på 93 pediatriska patienter från 5 till 17 års ålder med måttlig till svår ulcerös kolit (”Mayo score” 6 till 12 med subscore för endoskopi på 2 till 3 poäng, bekräftat med centralt avläst endoskopi) som hade ett otillräckligt svar på eller inte tolererade konventionell behandling. Cirka 16 % av patienterna i studien hade sviktat på tidigare anti-TNF-behandling. Patienter som fick kortikosteroider vid inskrivningen i studien tilläts trappa ned behandlingen med kortikosteroider efter vecka 4.

Under induktionsperioden för studien randomiserades 77 patienter i förhållandet 3:2 till dubbelblind behandling med adalimumab vid en induktionsdos på 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2; eller en induktionsdos på 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2. Båda grupperna fick 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) vecka 4 och vecka 6. Efter en ändring av studiens utformning fick de återstående 16 patienterna som rekryterades under induktionsperioden öppen behandling med adalimumab med induktionsdosen 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2.

Vecka 8 randomiserades 62 patienter som uppvisade kliniskt svar enligt partiell ”Mayo score” (Partial Mayo Score, PMS, definierat som en minskning av PMS ≥2 poäng och ≥30 % från baslinjen) i lika antal till att få dubbelblind underhållsbehandling med adalimumab i en dos på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka, eller en underhållsdos på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka. Före en ändring av studiedesignen randomiserades ytterligare 12 patienter som uppvisade kliniskt svar enligt PMS till att få placebo, men de ingick inte i den konfirmerande analysen av effekt.

Sjukdomsutbrott definierades som en ökning av PMS på minst 3 poäng (för patienter med PMS på 0 till 2 vecka 8), minst 2 poäng (för patienter med PMS på 3 till 4 vecka 8), eller minst 1 poäng (för patienter med PMS på 5 till 6 vecka 8).

Patienter som uppfyllde kriterierna för sjukdomsutbrott vid eller efter vecka 12 randomiserades till att få en åter-induktionsdos på 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) eller en dos på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) och fortsatte att ta sin respektive underhållsdosregim efteråt.

Effektresultat
De ko-primära effektmåtten i studien var klinisk remission enligt PMS (definierat som PMS ≤2 och ingen individuell subscore >1) vecka 8 och klinisk remission enligt fullständig ”Mayo score” (Full Mayo Score, FMS) (definierat som en ”Mayo score” ≤2 och ingen individuell subscore >1) vecka 52 hos patienter som uppnått kliniskt svar enligt PMS vecka 8.

Kliniska remissionsfrekvenser enligt PMS vid vecka 8 för patienter i var och en av de dubbelblinda adalimumab-induktionsgrupperna redovisas i tabell 21.

Tabell 21: Klinisk remission enligt PMS vid 8 veckor

	Adalimumab[a] Maximalt 160 mg vecka 0/placebo vecka 1 N = 30	**Adalimumab[b, c] Maximalt 160 mg vecka 0 och vecka 1** N = 47
Klinisk remission	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1 och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2
[c] Inte inkluderat en öppen induktionsdos av adalimumab2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2
Obs 1: Båda induktionsgrupperna fick 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) vecka 4 och vecka 6

Obs 2: Patienter med saknade värden vecka 8 ansågs inte ha uppfyllt endpoint

Vid vecka 52 bedömdes klinisk remission enligt FMS hos vecka 8-responders, kliniskt svar enligt FMS (definierat som en minskning av ”Mayo score” ≥3 poäng och ≥30 % från baslinjen) hos vecka 8-responders, slemhinneläkning (definierat som ”Mayo subscore” för endoskopi ≤1) hos vecka 8-responders, klinisk remission enligt FMS hos vecka 8-remittenter, och andelen patienter med kortikosteroidfri remission enligt FMS hos vecka 8-responders hos patienter som fick adalimumab vid de dubbelblinda maximala underhållsdoserna på 40 mg varannan vecka (0,6 mg/kg) och maximalt 40 mg varje vecka (0,6 mg/kg) (tabell 22).

Tabell 22: Effektresultat vid 52 veckor

	Adalimumab[a] Maximalt 40 mg varannan vecka N = 31	**Adalimumab[b] Maximalt 40 mg varje vecka** N = 31
Klinisk remission hos vecka 8 PMS-responders	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinisk respons hos vecka 8 PMS-responders	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Slemhinneläkning hos vecka 8 PMS-responders	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinisk remission hos vecka 8 PMS-remittenter	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Kortikosteroidfri remission hos vecka 8 PMS-responders[c]	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
[a] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka [b] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka [c] Hos patienter som fick samtidig behandling med kortikosteroider vid baslinjen Obs: Patienter med saknade värden vecka 52 eller som randomiserades till att få återinduktions- eller underhållsbehandling ansågs vara icke-responders för vecka 52-endpoints		

Ytterligare utforskande effekt-endpoints inkluderade kliniskt svar enligt PUCAI (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (definierat som en minskning av PUCAI ≥20 poäng från baslinjen) och klinisk remission enligt PUCAI (definierat som PUCAI <10) vecka 8 och vecka 52 (tabell 23).

Tabell 23: Utforskande endpoint-resultat enligt PUCAI

	Vecka 8	
	Adalimumab[a] Maximalt 160 mg vecka 0/placebo vecka 1 N = 30	**Adalimumab[b, c] Maximalt 160 mg vecka 0 och vecka 1** N = 47
Klinisk remission enligt PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Kliniskt svar enligt PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Vecka 52	
	Adalimumab[d] Maximalt 40 mg varannan vecka N = 31	**Adalimumab[e] Maximalt 40 mg varje vecka** N = 31
Klinisk remission enligt PUCAI hos vecka 8 PMS-responders	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Kliniskt svar enligt PUCAI	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

hos vecka 8 PMS-responders		

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1 och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2
[c] Inte inkluderat en öppen induktionsdos av adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2
[d] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka
[e] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka
Obs 1: Båda induktionsgrupperna fick 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) vecka 4 och vecka 6
Obs 2: Patienter med saknade värden vecka 8 ansågs inte ha uppfyllt endpoints
Obs 3: Patienter med saknade värden vecka 52 eller som randomiserades till att få åter-induktions- eller underhållsbehandling ansågs vara icke-responders för vecka 52-endpoints

Av de adalimumab-behandlade patienterna som fick åter-induktionsbehandling under underhållsperioden, hade 2/6 (33 %) uppnått kliniskt svar enligt FMS vecka 52.

Livskvalitet
Kliniskt meningsfulla förbättringar från baslinjen observerades i IMPACT III och i resultaten för vårdgivarens arbetsproduktivitet och aktivitetsförsämring (Work Productivity and Activity Impairment - WPAI) för de grupper som behandlades med adalimumab.

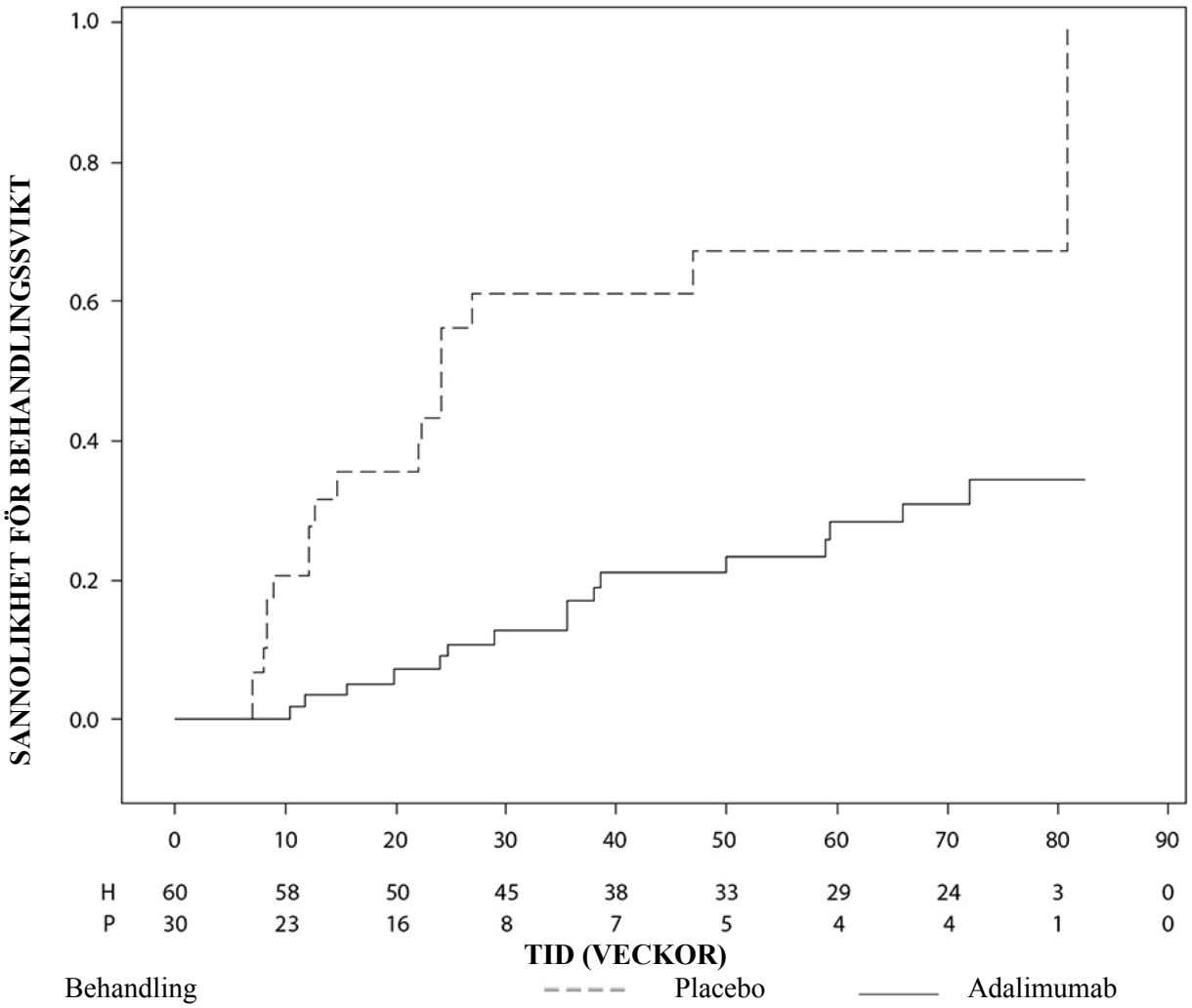
Kliniskt meningsfulla ökningar (förbättring) från baslinjen i längdtillväxt observerades för de grupper som behandlades med adalimumab, och kliniskt betydelsefulla ökningar (förbättring) från baslinjen i BMI observerades för patienter som fick den höga underhållsdosen på maximalt 40 mg (0,6 mg/kg) varje vecka.

Pediatriska patienter med uveit
Adalimumabs säkerhet och effekt utvärderades i en randomiserad, dubbelmaskerad, kontrollerad studie med 90 pediatriska 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 baslinjedos 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 samtidiga läkemedel och behandlingsuppehåll under en längre period.

Kliniskt svar
Adalimumab fördröjde signifikant tiden till behandlingssvikt i jämförelse med placebo (se figur 2, $p < 0,0001$ 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 upplevde behandlingssvikt. Adalimumab minskade signifikant risken för behandlingssvikt med 75 % jämfört med placebo, vilket framgår av hazard-kvoten (HR = 0,25 [95 % CI: 0,12; 0,49]).

Figur 2: Kaplan-Meier-kurvor som summerar tid till behandlingssvikt i studien på pediatrisk uveit



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

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 absoluta biotillgängligheten beräknat från tre studier utförda med referensläkemedlet efter administrering av 40 mg adalimumab av en subkutan singeldos var 64 %. Efter administrering av intravenösa singeldoser i intervallet 0,25 till 10 mg/kg var koncentrationerna dosproportionella. Efter doser på 0,5 mg/kg (~ 40 mg) varierade clearence från 11 till 15 ml/timme, distributionsvolymen (V_{ss}) 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 hos 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). Dalvärden för 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.

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.

Hos vuxna patienter med HS 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 och med 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 pediatriska 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 ungdomar med en högre kroppsvikt och otillräckligt behandlingssvar dra nytta av att få den rekommenderade vuxendosen på 40 mg varje vecka.

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 i serum 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 pediatriska 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±6,6 µg/ml för patienter ≥40 kg (160/80 mg) och 10,6±6,1 µg/ml för patienter <40 kg (80/40 mg).

För patienter som stod kvar på sin randomiseringsbehandling var dal-medelvärdet (±SD) för adalimumab vid vecka 52 9,5±5,6 µg/ml för standarddosgruppen och 3,5±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±11,4 µg/ml (40/20 mg, varje vecka) och 6,7±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. Medeldalvärden vid steady-state på ungefär 8 µg/ml sågs hos patienter med ulcerös kolit som fick underhållsdosering med adalimumab40 mg varannan vecka.

Efter den subkutana administreringen av den kroppsviktsbaserade dosen på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka till pediatriska patienter med ulcerös kolit var den genomsnittliga dalkoncentrationen av adalimumab i serum vid steady-state 5,01 ± 3,28 µg/ml vecka 52. För patienter som fick 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka var den genomsnittliga (± SD) dalkoncentrationen av adalimumab i serum vid steady-state 15,7 ± 5,60 µg/ml vecka 52.

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 pediatriska patienter med uveit predikterades med hjälp av populationsbaserad farmakokinetisk modellering och simulering, baserad på farmakokinetik hos andra pediatriska 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 40mg varje vecka (inklusive vuxna patienter med RA, HS, UC, CD eller Ps, ungdomar med HS och pediatriska patienter ≥40 kg med CD och UC).

Exponerings-responsförhållande hos pediatriska patienter

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

Exponerings-responsförhållanden mellan koncentrationen av adalimumab och effekt hos pediatriska 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 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 1300 RA patienter visade en tendens till högre synbar clearence med ökande kroppsvikt. Efter justering för viktskillnader, verkade skillnader i kön och ålder ha minimal effekt på adalimumabs clearence. 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

Gängse 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

Natriumklorid
Sackaros
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

En förfylld spruta kan förvaras vid rumstemperatur upp till högst 25 °C under en period upp till 30 dagar. Den förfyllda sprutan måste kasseras om den inte används inom 30-dagarsperioden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,8 ml injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta (typ I glas) med en fast 29-gauge nål, utökat fingerstöd och nålskydd, och en kolvpropp (bromobutylgummi).

Förpackningsstorlekar: 1 förfylld spruta förpackad i ett blister av PVC/PE, med 1 spritsudd.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1589/007

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 november 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN 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 AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Island

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Island

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

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 webbportalen 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 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.

- **Ytterliga riskminimeringsåtgärder**

Patientkortet (vuxen och barn) innehåller följande nyckelelement

- infektioner, inklusive tuberkulos
- cancer
- problem med nervsystemet
- vaccinationer

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR FÖRFYLLD SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hukyndra 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
adalimumab

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

En 0,4 ml förfylld spruta innehåller 40 mg adalimumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, sackaros, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor, saltsyra och natriumhydroxid.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta
1 spritsudd
2 förfyllda sprutor
2 spritsuddar
6 förfyllda sprutor
6 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning
Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

QR-kod ska infogas
hukyndrapatients.com

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS OÅTKOMLIGT FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Se bipacksedeln för alternativa förvaringsanvisningar.

Förvara den förfyllda sprutan 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)

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1589/001
EU/1/21/1589/002
EU/1/21/1589/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Hukyndra 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 BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hukyndra 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
adalimumab

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

För förvaringsanvisningar, se bipacksedeln.

40 mg/0,4 ml

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

SPRUTETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Hukyndra 40 mg injektion
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

40 mg/0,4 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hukyndra 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
adalimumab

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

En 0,4 ml förfylld injektionspenna innehåller 40 mg adalimumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, sackaros, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor, saltsyra och natriumhydroxid.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld injektionspenna
1 spritsudd
2 förfyllda injektionspennor
2 spritsuddar
6 förfyllda injektionspennor
6 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning
Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

QR-kod ska infogas
hukyndrapatients.com

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS OÅTKOMLIGT FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Se bipacksedeln för alternativa förvaringsanvisningar.

Förvara den förfyllda injektionspennan 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)

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1589/004
EU/1/21/1589/005
EU/1/21/1589/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Hukyndra 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 BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hukyndra 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
adalimumab

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

För förvaringsanvisningar, se bipacksedeln.

40 mg/0,4 ml

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT PÅ FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGVÄG

Hukyndra 40 mg injektion
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

40 mg/0,4 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR FÖRFYLLD SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hukyndra 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
adalimumab

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

En 0,8 ml förfylld spruta innehåller 80 mg adalimumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, sackaros, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor, saltsyra och natriumhydroxid.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta
1 spritsudd

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning
Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

QR-kod ska infogas
hukyndrapatients.com

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS OÅTKOMLIGT FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Se bipacksedeln för alternativa förvaringsanvisningar.

Förvara den förfyllda sprutan 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)

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1589/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Hukyndra 80 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

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hukyndra 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
adalimumab

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

För förvaringsanvisningar, se bipacksedeln.

80 mg/0,8 ml

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

SPRUTETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGVÄG

Hukyndra 80 mg injektion
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

80 mg/0,8 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Hukyndra 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 innan Hukyndra ges till dig och under behandling med Hukyndra. Behåll detta **Patientkort** och bär det med dig **under din behandling och i 4 månader efter din sista injektion med Hukyndra**.
- 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 Hukyndra är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Hukyndra
3. Hur du använder Hukyndra
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Hukyndra ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

1. Vad Hukyndra är och vad det används för

Hukyndra innehåller den aktiva substansen adalimumab.

Hukyndra är avsett för behandling av de inflammatoriska sjukdomarna som beskrivs nedan:
- Reumatoid artrit (ledgångsreumatism),
- Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (barnreumatisk ledsjukdom),
- Entesitrelaterad artrit (muskel-, senfästes- och ledinflammation),
- Ankyloserande spondylit (reumatisk sjukdom med inflammation i ryggradens leder),
- Axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit (reumatisk sjukdom med inflammation i axeln),
- Psoriasisartrit,
- Psoriasis,
- Hidradenitis suppurativa (inflammation i huden),
- Crohns sjukdom (inflammation i tarmen),
- Ulcerös kolit (inflammation i tjocktarmen) och
- Icke-infektiös uveit (uveit utan infektion, inflammation i ögat)

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

Målet för adalimumab är ett protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNFα), som är involverat i immunförsvaret och finns i förhöjda nivåer vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan.

Genom att binda till TNFα, kan Hukyndra minska den inflammatoriska processen vid dessa sjukdomar.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Hukyndra används för att behandla reumatoid artrit hos vuxna. Om du har måttlig till svår aktiv reumatoid artrit, kommer du i regel först att få andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel, kan läkaren sätta in Hukyndra för att behandla din reumatoid artrit.

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

Hukyndra har visats bromsa förstörelsen av brosk och skelett i lederna som sjukdomen orsakar och kan därför öka din förmåga att utföra dagliga aktiviteter.

Hukyndra används vanligen tillsammans med metotrexat. Om din läkare beslutar att metotrexat är olämpligt, kan Hukyndra ges ensamt.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit är en inflammatorisk sjukdom.

Hukyndra används för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos patienter från 2 års ålder. Du kanske först får andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Hukyndra.

Din läkare kommer att avgöra om Hukyndra ska ges tillsammans med metotrexat eller ensamt.

Entesitrelaterad artrit
Entesitrelaterad artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna och de platser där senor fäster till benet.

Hukyndra används för att behandla entesitrelaterad artrit hos patienter från 6 års ålder. Du kanske först får andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Hukyndra.

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.

Hukyndra används för att behandla ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska förändringar av ankyloserande spondylit 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 hjälper tillräckligt kommer du att få Hukyndra för att minska tecken och symtom på din sjukdom.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit är en inflammation i lederna som beror på sjukdomen psoriasis.

Hukyndra används för att behandla psoriasisartrit hos vuxna. Hukyndra har visat sig bromsa skadan på brosk och ben i leden orsakad av sjukdomen, och att förbättra den fysiska funktionen. Du kanske först

får andra sjukdomsmodifierande läkemedel. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt kommer du att få Hukyndra för att minska tecken och symtom på din sjukdom.

Plackpsoriasis

Plackpsoriasis är en sjukdom 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.

Hukyndra används för att behandla
- måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna och
- svår kronisk plackpsoriasis hos barn och ungdomar 4–17 år där lokal behandling och ljusbehandling inte har fungerat eller inte är lämpligt.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (ibland kallat acne inversa) är en kronisk 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 brösten, armhålorna, insidan av låren, ljumsken och rumpan. Ärrbildning kan också uppstå i de påverkade områdena.

Hukyndra används för att behandla:
- måttlig till svår hidradenitis suppurativa hos vuxna och
- måttlig till svår hidradenitis suppurativa hos ungdomar från 12 – 17 års ålder.

Hukyndra kan minska antalet knölar och bölder du har samt smärtan som ofta är kopplad till sjukdomen. Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Hukyndra.

Crohns sjukdom

Crohns sjukdom är en inflammatorisk sjukdom i matsmältningssystemet.

Hukyndra används för att behandla:
- måttlig till svår Crohns sjukdom hos vuxna och
- måttlig till svår Crohns sjukdom hos 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 Hukyndra för att minska tecken och symtom på din Crohns sjukdom.

Ulcerös kolit

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen.

Hukyndra används för att behandla
- måttlig till svår ulcerös kolit hos vuxna och
- måttlig till svår ulcerös kolit hos barn 6–17 år.

Om du har ulcerös kolit kan du först få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt kommer du att få Hukyndra för att minska tecken och symtom på din sjukdom.

Uveit utan infektion
Uveit är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat.

Hukyndra 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

Inflammationen kan leda till försämrad syn och/eller förekomst av floaters i ögat (svarta prickar eller stripiga linjer som rör sig över synfältet). Hukyndra fungerar genom att minska denna inflammation.

Du kan först få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt kommer du att få Hukyndra.

2. Vad du behöver veta innan du använder Hukyndra

Använd inte Hukyndra

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 (se ”Varningar och försiktighet”). Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har symtom på infektioner, t.ex. feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem.
- 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 Hukyndra.

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

Infektioner
- Om du har någon infektion, inklusive kroniska infektioner eller lokala infektioner (t.ex. bensår) måste du rådgöra med din läkare innan du börjar med Hukyndra. Om du är osäker, kontakta din läkare.
- Du kanske lättare får infektioner medan du får behandling med Hukyndra. Denna risk kan öka ifall du har försämrad lungfunktion. Dessa infektioner kan vara allvarliga och inkludera:
  - tuberkulos
  - infektioner orsakade av virus, svamp, parasiter eller bakterier
  - infektioner i blodet (sepsis)

  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 Hukyndra.
- Tala om för din läkare ifall du bor eller reser i regioner där svampinfektioner (såsom histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos) är ständigt närvarande.
- Upplys din läkare om du tidigare har haft problem med återkommande infektioner eller andra åkommor som ökar risken för infektioner.
- Om du är över 65 år kan du vara mer känslig för infektioner då du använder Hukyndra. Du och din läkare ska vara särskilt uppmärksamma på tecken på infektion då du behandlas med Hukyndra. Det är viktigt att tala om för din läkare om du får symtom på infektion, såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär.

Tuberkulos
- Det är mycket viktigt att du berättar för din läkare om du någonsin har haft tuberkulos, eller om du har varit in nära kontakt med någon som har haft tuberkulos. Om du har pågående tuberkulos, använd inte Hukyndra.

- 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 Hukyndra påbörjas. Denna inkluderar en omfattande sjukdomshistoria och lämpliga screeningundersökningar (t.ex. lungröntgen och en tuberkulintest). Utförandet och resultaten av dessa tester ska anges på ditt **patientkort**.
- Tuberkulos kan utvecklas under behandling även om du har fått förebyggande behandling mot tuberkulos.
- Om symtom på tuberkulos (t.ex. ihållande hosta, viktminskning, apati, lätt feber), eller om någon annan infektion uppkommer under eller efter behandlingen, måste du omedelbart tala om detta för din läkare.

Hepatit B

- Tala om för din läkare ifall du är bärare av hepatit B virus (HBV), ifall 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 orsaka reaktivering av HBV hos personer som bär på detta virus.
    - I vissa sällsynta fall, speciellt om du tar andra läkemedel som hämmar immunsystemet, kan reaktivering av HBV vara livshotande.

Operationer eller tandingrepp

- Om du snart ska genomgå en operation eller ett tandingrepp, tala om för din läkare att du tar Hukyndra. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda Hukyndra.

Demyeliniserande sjukdom

- Om du har eller utvecklar en demyeliniserande sjukdom såsom multipel skleros (MS), kommer din läkare att göra en bedömning om du kan få eller ska fortsätta behandlas med Hukyndra. 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.

Vaccinationer

- Vissa vacciner kan orsaka infektioner och ska inte ges under behandlingen med Hukyndra.
    - Kontrollera med din läkare innan du vaccineras.
    - Det rekommenderas att barn, om möjligt, vaccineras enligt gällande riktlinjer för allmän vaccination innan behandling med Hukyndra påbörjas.
    - Om du har fått Hukyndra under din graviditet, kan ditt nyfödda barn ha en ökad risk för att få en sådan 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 använde Hukyndra under din graviditet, så att de kan avgöra när ditt nyfödda barn ska vaccineras.

Hjärtsvikt

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

Feber, blåmärken, blödning eller blekhet

- Hos vissa patienter klarar inte kroppen att tillverka tillräckligt antal blodceller som hjälper din kropp att bekämpa infektioner eller stoppa blödningar. Om du får feber som inte går ner, får blåmärken eller blöder lätt eller ser mycket blek ut bör du omedelbart kontakta 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-blockerare.

- Patienter med svårare reumatoid artrit som har haft sjukdomen under längre tid kan ha en förhöjd risk att utveckla lymfom (cancer som påverkar lymfsystemet) och leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg).
- Om du behandlas med Hukyndra så 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 azatioprin eller 6-merkaptopurin.
- Berätta för din läkare om du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin tillsammans med Hukyndra.
- Även fall av icke-melanom hudcancer har förekommit hos patienter som behandlas med adalimumab.
- Om nya hudsår uppstår under eller efter behandling eller om befintligahudsår ändrar utseende, berätta detta för din läkare.

- Det har förekommit andra cancerformer än lymfom, hos de patienter med en särskild lungsjukdom kallad kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och som behandlas med andra TNF-blockerare. Om du har KOL, eller är storrökare, ska du diskutera med din läkare huruvida det är lämpligt att behandla dig med TNF-blockerare.

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

Barn och ungdomar
- Vaccinationer: om möjligt ska ditt barn ha fått alla vaccinationer innan Hukyndra börjar användas.

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

Du ska inte ta Hukyndra tillsammans med läkemedel som innehåller följande aktiva substanser på grund av den ökade risken för allvarliga infektioner:
- anakinra
- abatacept.

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

Om du har frågor, kontakta din läkare.

Graviditet och amning
- Du bör överväga att använda adekvat preventivmetod för att förhindra graviditet medan du använder Hukyndra och under minst 5 månader efter den sista behandlingen med Hukyndra.
- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.
- Hukyndra 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.
- Hukyndra kan användas under amning.
- Om du får Hukyndra under din graviditet, 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 Hukyndra under din graviditet, innan ditt nyfödda barn ska vaccineras. (För mer information om vacciner se avsnittet ”Varningar och försiktighet”).

Körförmåga och användning av maskiner
Hukyndra kan ha en liten påverkan på din förmåga att köra bil, cykla eller använda maskiner. En känsla av att rummet snurrar samt synstörningar kan inträffa när Hukyndra används.

Hukyndra innehåller natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 0,4 ml d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Hukyndra

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.
De rekommenderade doserna av Hukyndra för varje godkänt användningsområde visas i tabellen nedan. Din läkare kan ordinera en annan styrka av Hukyndra, om du behöver en annan dos.

Reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit		
Ålder eller kroppsvikt	**Rekommenderad dosering**	**Anmärkning**
Vuxna	40 mg varannan vecka	Vid reumatoid artrit används metotrexat tillsammans med Hukyndra. Om din läkare beslutar att metotrexat inte är lämpligt, kan Hukyndra användas ensamt. Om du har reumatoid artrit och du inte får metotrexat tillsammans med Hukyndra, kan din läkare besluta att ge dig 40 mg Hukyndra varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit		
Ålder eller kroppsvikt	**Rekommenderad dosering**	**Anmärkning**
Vuxna, ungdomar och barn från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	-

Entesitrelaterad artrit		
Ålder eller kroppsvikt	**Rekommenderad dosering**	**Anmärkning**
Vuxna, ungdomar och barn från 6 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	-

Plackpsoriasis		
Ålder eller kroppsvikt	**Rekommenderad dosering**	**Anmärkning**
Vuxna	En startdos på 80 mg (två 40 mg injektioner under samma dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen.	Om du svarar otillräckligt på behandlingen kan din läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar 4–17 år som väger 30 kg eller mer	En startdos på 40 mg, följt av 40 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	-

Hidradenitis suppurativa		
Ålder eller kroppsvikt	**Rekommenderad dosering**	**Anmärkning**
Vuxna	En startdos på 160 mg (fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag) två veckor senare. Efter ytterligare två veckor fortsätter behandlingen med en dos på 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka, enligt din läkares ordination.	Det rekommenderas att du använder en bakteriedödande lösning dagligen på de områden som är påverkade.
Ungdomar 12–17 år som väger 30 kg eller mer	En startdos på 80 mg (två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg varannan vecka med start en vecka senare.	Om du inte svarar tillräckligt på Hukyndra 40 mg varannan vecka, kan läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. Det rekommenderas att du dagligen använder en bakteriedödande lösning på de påverkade områdena.

Crohns sjukdom		
Ålder eller kroppsvikt	**Rekommenderad dosering**	**Anmärkning**
Vuxna, ungdomar och barn från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer	En startdos på 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag), följt av 40 mg två veckor senare. Om en snabbare förbättring är nödvändig, kan din läkare ge dig en startdos på 160 mg (fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Din läkare kan öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg	En startdos på 40 mg, följt av 20 mg två veckor senare. Om en snabbare förbättring är	Din läkare kan öka doseringsfrekvensen till 20 mg varje vecka.*

	nödvändig, kan din läkare ge dig en startdos på 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag), följt av 40 mg två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.	

* Hukyndra finns endast tillgängligt som 40 mg förfylld spruta, 40 mg förfylld penna och 80 mg förfylld spruta. Det är följaktligen inte möjligt att administrera Hukyndra till barn som behöver mindre än en full dos på 40 mg.

Ulcerös kolit		
Ålder eller kroppsvikt	**Rekommenderad dosering**	**Anmärkning**
Vuxna	En startdos på 160 mg (fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Din läkare kan öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger mindre än 40 kg	En startdos på 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag), följt av 40 mg (en 40 mg injektion) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Du ska fortsätta ta din vanliga dos adalimumab, även efter att du fyllt 18 år.
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer	En startdos på 160 mg (fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd), följt av 80 mg (två 40 mg injektioner på en dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 80 mg varannan vecka.	Du ska fortsätta ta din vanliga dos adalimumab, även efter att du fyllt 18 år.

Uveit utan infektion		
Ålder eller kroppsvikt	**Rekommenderad dosering**	**Anmärkning**
Vuxna	En startdos på 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen.	Kortikosteroider eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet kan fortsätta att tas under behandling med Hukyndra. Hukyndra kan även ges ensamt.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger minst 30 kg	40 mg varannan vecka	Din läkare kan ordinera en startdos på 80 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen 40 mg varannan vecka. Hukyndra rekommenderas att användas tillsammans med metotrexat.

Hur Hukyndra ges
Hukyndra ges som en injektion under huden (via subkutan injektion).

Detaljerade instruktioner om hur du injicerar Hukyndra finns i avsnitt 7 ”Bruksanvisning”.

Om du använt mer Hukyndra än du borde
Om du råkar injicera Hukyndra oftare än din läkare har ordinerat, kontakta din läkare eller apotekspersonal och berätta att du har tagit för mycket. Ta alltid med dig ytterkartongen, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Hukyndra
Om du glömmer bort att ge dig själv en injektion, ska du ta en dos av Hukyndra så snart du kommer ihåg detta. 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 Hukyndra
Beslutet att sluta använda Hukyndra 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 efter den sista Hukyndra-injektionen.

Tala omedelbart om för din läkare om du märker något av följande
- allvarliga utslag, nässelutslag eller andra tecken på allergisk reaktion;
- svullet ansikte, svullna händer, fötter;
- ansträngd andning, svårt att svälja;
- andnöd vid ansträngning eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar.

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

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

Symtomen som beskrivs ovan kan vara tecken på biverkningar som beskrivs nedan och som 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

- muskel- och skelettsmärta.

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 herpes på läpparna)
- infektioner i könsorganen
- urinvägsinfektioner
- svampinfektioner
- ledinfektioner
- godartade tumörer
- hudcancer
- allergiska reaktioner (inklusive säsongsallergi)
- uttorkning
- humörsvängningar (inklusive depression)
- oro
- problem att sova
- känselstörningar såsom stickningar, myrkrypningar eller domning
- migrän
- nervrotskompression (inklusive smärta i korsryggen och bensmärta)
- synstörningar
- ögoninflammation
- inflammation i ögonlocket och ögonsvullnad
- yrsel
- känsla av att hjärtat slår snabbt
- högt blodtryck
- rodnad
- blödning (blodansamling utanför blodkärlen)
- hosta
- astma
- andfåddhet
- blödning i magtarmkanalen
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppblåsthet, halsbränna)
- magsyre-reflux (sura uppstötningar)
- torra ögon och torr mun
- klåda
- kliande utslag
- blåmärken
- hudinflammation (såsom eksem)
- sköra finger- och tånaglar
- ökad svettning
- håravfall
- nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis
- muskelspasmer
- blod i urinen
- njurproblem
- bröstsmärta
- ödem (vätskeansamling)
- 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)
- opportunistiska infektioner (vilket inkluderar tuberkulos och andra infektioner som kan uppstå då motståndet mot sjukdomarna är sänkt)
- neurologiska infektioner (inklusive hjärnhinneinflammation orsakad av virus)
- ögoninfektioner
- bakterieinfektioner
- divertikulit (inflammation och infektion av tjocktarmen)
- cancer
- cancer som påverkar lymfsystemet
- melanom
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (oftast som sarkoidos)
- vaskulit (inflammation i blodkärlen)
- skakningar
- neuropati (nervsjukdom)
- stroke (slaganfall)
- hörselbortfall, ringande öron
- känsla av att hjärtat slår oregelbundet såsom ett missat hjärtslag
- hjärtproblem som kan orsaka andfåddhet eller svullna fötter
- hjärtinfarkt
- ett bråck 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 (vätskeansamling i ansiktet)
- gallblåseinflammation, gallstenar
- fettlever
- nattliga svettningar
- ärr
- onormal muskelnedbrytning
- systemisk lupus erythomatosus (inklusive inflammation av huden, hjärtat, lungor, leder och andra organsystem)
- sömnavbrott
- impotens
- inflammationer.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)
- leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg)
- allvarlig allergisk reaktion med chock
- multipel skleros
- nervrubbning (såsom ögonnervsinflammation och Guillain-Barrés syndrom som kan orsaka muskelsvaghet, känselrubbningar, stickningar i armar och överkropp)
- hjärtat slutar pumpa
- lungfibros (ärrbildning i lungan)
- hål på tarmen
- hepatit
- reaktivering av hepatit B
- autoimmun hepatit (leverinflammation orsakad av kroppens eget immunsystem)
- kutan vaskulit (inflammation av blodkärlen i huden)
- Stevens-Johnson syndrom (tidiga symtom inkluderar sjukdomskänsla, feber, huvudvärk och hudutslag)
- ansiktsödem associerad med allergiska reaktioner
- erytema multiforme (inflammatoriska hudutslag)

- lupus-liknande syndrom (ihållande, oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet)
- angioödem (lokal svullnad av huden)
- lichenoida hudreaktioner (kliande röd-lila hudutslag).

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)
- hepatosplenisk T-cellslymfom (en sällsynt blodcancer som ofta är dödlig)
- Merkel-cellcarcinom (en sorts hudcancer)
- Kaposis 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)
- viktökning (för de flesta patienter var viktökningen liten).

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

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)
- låga blodvärden för vita blodceller
- låga blodvärden för röda blodceller
- förhöjda lipider (fetter) i blodet
- förhöjda leverenzymer.

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 närvarande i blodet
- låga blodvärden för kalium.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)
- förhöjda värden av bilirubin (blodprov av 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 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 Hukyndra ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får inte frysas.
Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Alternativ förvaring:
Vid behov (till exempel om du reser), kan en Hukyndra förfylld spruta förvaras vid 20 °C till 25 °C upp till 30 dagar – säkerställ att den skyddas från ljus. Om en spruta tas ur kylskåpet för förvaring vid 20 °C till 25 °C, **måste den användas inom 30 dagar eller kasseras**, även om den stoppas tillbaka i kylskåpet.

Du ska skriva upp datumet då sprutan tas ur kylskåpet för första gången, och datumet då den ska kasseras.

Använd inte detta läkemedel om vätskan är grumlig, missfärgad eller innehåller flagor eller partiklar.

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.
Övriga innehållsämnen är natriumklorid, sackaros, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor, saltsyra (för pH-justering) och natriumhydroxid (för pH-justering).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Hukyndra 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta med stickskydd innehåller en steril lösning med 40 mg adalimumab löst i 0,4 ml lösning.
Hukyndra förfylld spruta är en glasspruta som innehåller en lösning med adalimumab.

Varje förpackning innehåller 1, 2 eller 6 förfyllda sprutor förpackade i ett blister, med 1, 2 eller 6 spritsuddar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsförs.

Hukyndra kan finnas tillgänglig som förfylld spruta och/eller som förfylld injektionspenna.

Innehavare av godkännande för försäljning
STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

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

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Island

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel

Tyskland

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

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

България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

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

Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Ελλάδα
RAFARM A.E.B.E.
Τηλ: +30 2106776550

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

France
EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

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

Ireland
Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland
STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia
EG SpA
Tel: +39 028310371

Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland
Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich
STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska
STADA Poland Sp. z.o o.
Tel: +48 227377920

Portugal
Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

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

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

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

Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

United Kingdom (Northern Ireland)
STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu och på Läkemedelsverkets webbplats http://www.lakemedelsverket.se.

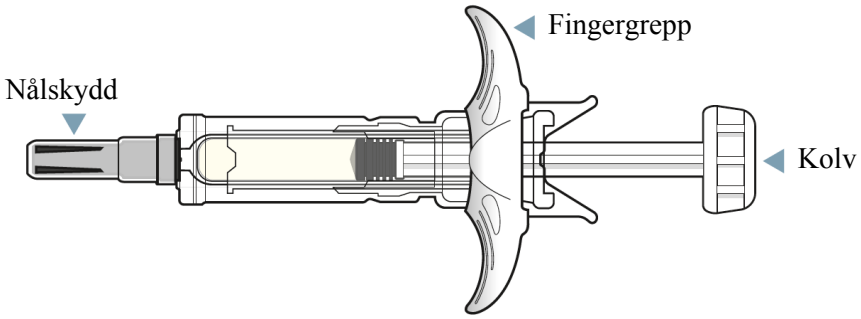
Ytterligare information om detta läkemedel, inklusive en video om hur man använder den förfyllda sprutan, finns tillgänglig genom att skanna QR-koden nedan eller på kartongen med en smartphone. Samma information finns även på följande webbplats:
hukyndrapatients.com
QR-kod ska infogas

7. Bruksanvisning

BRUKSANVISNING
Hukyndra (adalimumab) förfylld spruta
40 mg/0,4 ml injektionsvätska, lösning, för subkutan användning

Läs noga igenom denna bruksanvisning innan du använder Hukyndra förfylld spruta för engångsbruk

Hukyndra förfylld spruta



Viktig information som du behöver känna till innan du injicerar Hukyndra förfylld spruta för engångsbruk

Viktig information:
- Endast för subkutan injektion.
- Använd **inte** sprutan och ring din vårdgivare eller apotekspersonal om:
  - vätskan är grumlig, missfärgad eller innehåller flagor eller partiklar,
  - utgångsdatumet har passerat,
  - vätskan har varit fryst (även om den har tinat) eller lämnats i direkt solljus,
  - den förfyllda sprutan har tappats eller krossats.
- Låt nålskyddet sitta kvar tills strax före en injektion. Förvara Hukyndra utom syn- och räckhåll för barn.
- Se avsnitt 5 i bipacksedeln för information om hur Hukyndra förfylld spruta för engångsbruk ska förvaras.

Före injicering:
Din vårdgivare ska visa dig hur du använder Hukyndra förfylld spruta för engångsbruk, innan du använder den för första gången.

Aktuella användningar av adalimumab-sprutor:
Även om du tidigare har använt andra adalimumab-sprutor som finns på marknaden, ska du läsa igenom hela bruksanvisningen så att du förstår hur du använder denna enhet på rätt sätt, innan du försöker injicera.

Har du frågor om att använda Hukyndra förfylld spruta?
Prata med hälso- och sjukvårdspersonal om du har några frågor.

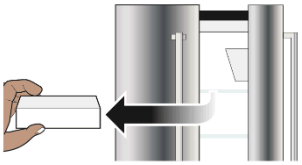
Förberedelser för att injicera Hukyndra förfylld spruta

STEG 1: Ta ut sprutan från kylskåpet och låt den värmas till 20 °C - 25 °C i 15-30 minuter

1.1 Ta ut Hukyndra från kylskåpet (se Figur A).

1.2 Låt Hukyndra ligga vid 20 °C - 25 °C i 15 till 30 minuter innan du injicerar (se Figur B).

- Ta **inte** bort det grå nålskyddet medan du låter Hukyndra nå 20 °C till 25 °C.
- Värm **inte** Hukyndra på något annat sätt. Till exempel, värm inte Hukyndra i en mikrovågsugn eller i varmt vatten.
- Använd **inte** den förfyllda sprutan om vätskan har varit fryst (även om den har tinat).



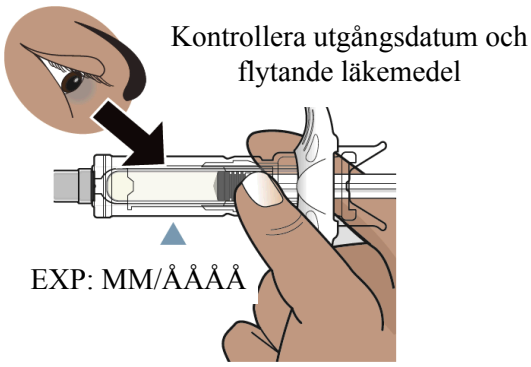
Figur A

Figur B

STEG 2: Kontrollera utgångsdatum och läkemedelslösningen

2.1 Kontrollera utgångsdatumet på den förfyllda sprutans etikett (se Figur C).
- Använd **inte** den förfyllda sprutan om utgångsdatumet (EXP) har passerat.

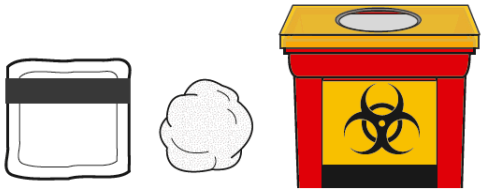
2.2 Kontrollera det flytande läkemedlet i sprutan för att säkerställa att den är klar och färglös (Figur C).
- Använd **inte** sprutan och kontakta hälso- och sjukvårdspersonal eller apotekspersonal om vätskan är grumlig, missfärgad eller innehåller flagor eller partiklar.



Figur C

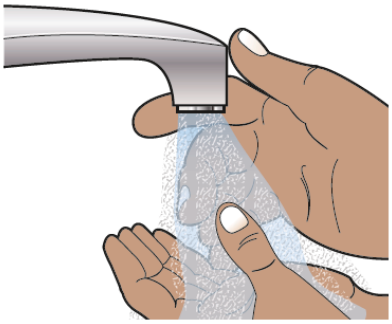
STEG 3: Förbered material och tvätta händerna

3.1 Lägg fram följande saker på en ren, plan yta (se Figur D):
- 1 förfylld spruta för engångsbruk och spritsudd.
- 1 bomullstuss eller kompress (medföljer inte).
- Punkteringssäker avfallsbehållare för använda nålar (medföljer inte). Se Steg 9.



Figur D

3.2 Tvätta och torka händerna (se Figur E).



Figur E

<u>Injicera Hukyndra förfylld spruta</u>

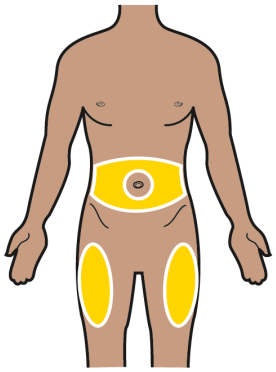
STEG 4: Välj och rengör injektionsställe

4.1 Välj ett injektionsställe (se Figur F):

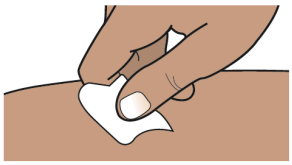
- På framsidan av låren, eller
- Buken (magen) minst 5 cm från naveln.
- Som inte är detsamma som ditt senaste injektionsställe (minst 3 cm från det senaste injektionsstället).

4.2 Torka av injektionsstället med spritsudden i en cirkelrörelse (se Figur G).

- Injicera inte genom kläder.
- Injicera inte i hud som är öm, har blåmärke, är röd, hård, ärrad, har bristningar eller i områden med psoriasis.



Figur F



Figur G

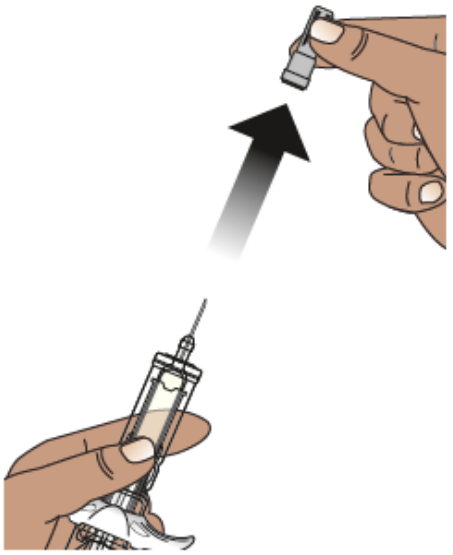
STEG 5: Ta bort nålskyddet

5.1 Håll den förfyllda sprutan i en hand (se Figur H).

5.2 Dra försiktigt av nålskyddet rakt ut med den andra handen (se Figur H).

- Kasta nålskyddet.
- Sätt inte på nålskyddet igen.
- Rör inte nålen med dina fingrar och låt inte nålen vidröra något annat.

- Håll den förfyllda sprutan med nålen riktad uppåt. Du kanske ser luft i den förfyllda sprutan. Tryck långsamt in kolven för att pressa ut luften genom nålen.
- Du kanske ser en droppe vätska på toppen av nålen. Detta är normalt.



Figur H

STEG 6: Håll i sprutan och nyp tag i huden

6.1 Håll i sprutkroppen på den förfyllda sprutan i en hand mellan fingrarna, så som du skulle hålla i en penna (se Figur 1). Dra inte vid något tillfälle tillbaka kolven.

6.2 Kläm försiktigt (nyp) tag i området med rengjord hud vid ditt injektionsställe (buk eller lår) med ena handen (se Figur J). Håll ett stadigt tag i huden.

Figur I

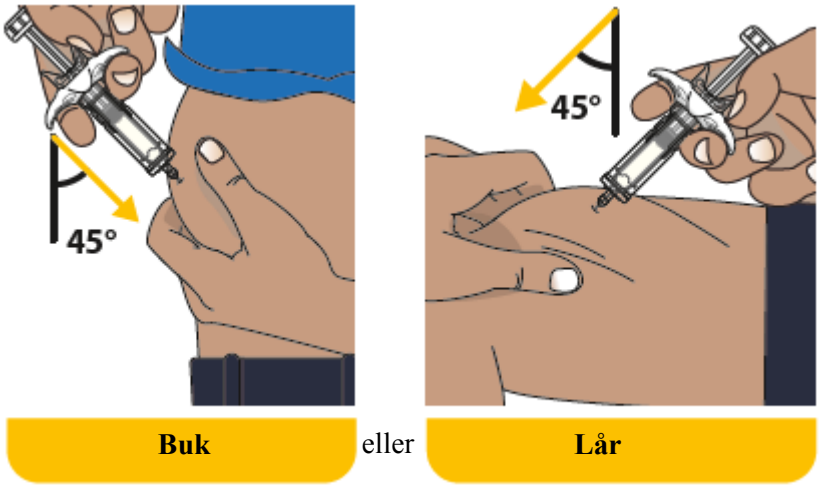
Figur J

STEG 7: Injicera läkemedlet

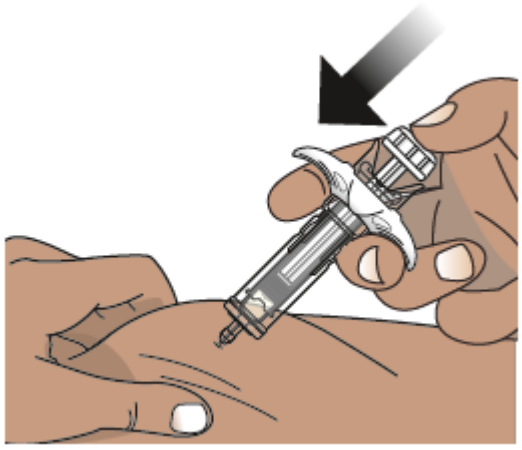
7.1 För in nålen i den hopnypta huden i ungefär 45 graders vinkel med en snabb, kort rörelse (se Figur K).

- När nålen är inne, släpp taget om huden.

7.2 Tryck långsamt in kolven hela vägen tills all vätska har injicerats och den förfyllda sprutan är tom (se Figur L).



Figur K



Figur L

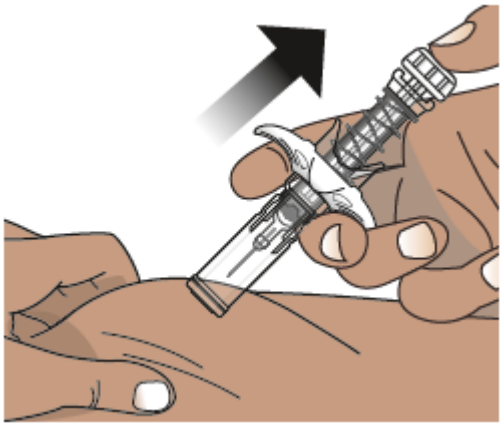
STEG 8: Låt den förfyllda sprutan dra ut nålen från huden

8.1 Lyft långsamt bort fingret från kolven. Kolven kommer att flyttas uppåt med ditt finger och dra ut nålen från injektionsstället, in i nålskyddet (se Figur M).

- Nålen kommer inte att dras ut om inte all vätska har injicerats. Tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tror att du inte har injicerat en hel dos.
- Det är normalt att se en fjäder kring kolvstången när nålen dragits tillbaka.

8.2 När injektionen är klar, placera en bomullstuss eller kompress på injektionsstället.

- Gnugga **inte**.
- En liten blödning vid injektionsstället är normalt.



Figur M

<u>Kassera Hukyndra förfylld spruta</u>

STEG 9: Kassera använd spruta i en punkteringssäker avfallsbehållare för använda nålar

9.1 Lägg dina använda nålar, sprutor och vassa föremål i en punkteringssäker avfallsbehållare för använda nålar direkt efter användning (se Figur N).

- Lösa nålar och sprutor ska **inte** kastas (kasseras) bland hushållsavfall.

9.2 Nålskyddet, spritsudd, bomullstussar, kompress och förpackningsmaterial kan kastas bland hushållsavfall.

Figur N

Ytterligare information om kassering

- Om du inte har en punkteringssäker avfallsbehållare för använda nålar hemma kan du använda en hushållsbehållare som:
  - är gjord av hårdplast,
  - kan stängas med ett tätslutande, sticksäkert lock, utan att vassa föremål kan komma ut,
  - står rakt och stadigt under användning,
  - inte läcker, och
  - är korrekt märkt för att varna för riskavfall inne i behållaren.

När din punkteringssäkra avfallsbehållare för använda nålar är nästan full, ska du följa lokala riktlinjer för korrekt sätt att kassera din behållare för stickande och skärande avfall.

Kassera **inte** din behållare för stickande och skärande avfall bland hushållsavfall. Återvinn **inte** din använda punkteringssäkra avfallsbehållare för använda nålar.

Om du har ytterligare frågor, vänd dig till din vårdgivare för hjälp.

Bipacksedel: Information till patienten

Hukyndra 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 du börjar använda Hukyndra och under behandling med Hukyndra. Behåll detta **Patientkort** och bär det med dig **under din behandling och i 4 månader efter din sista injektion med Hukyndra**.
- 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 Hukyndra är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Hukyndra
3. Hur du använder Hukyndra
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Hukyndra ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

1. Vad Hukyndra är och vad det används för

Hukyndra innehåller den aktiva substansen adalimumab.

Hukyndra används för behandling av
- Reumatoid artrit (ledgångsreumatism)
- Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (barnreumatisk ledsjukdom)
- Entesitrelaterad artrit (muskel-, senfästes- och ledinflammation)
- Ankyloserande spondylit (reumatisk sjukdom med inflammation i ryggradens leder)
- Axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit (reumatisk sjukdom med inflammation i axeln)
- Psoriasisartrit
- Plackpsoriasis
- Hidradenitis suppurativa (inflammation i huden)
- Crohns sjukdom (inflammation i tarmen)
- Ulcerös kolit (inflammation i tjocktarmen)
- Icke-infektiös uveit (uveit utan infektion, inflammation i ögat)

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

Målet för adalimumab är ett protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNFα), som är involverat i immunförsvaret och finns i förhöjda nivåer vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan.

Genom att binda till TNFα, kan Hukyndra minska den inflammatoriska processen vid dessa sjukdomar.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Hukyndra används för att behandla måttlig till svår reumatoid artrit hos vuxna. Du kanske först får andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel kommer du att få Hukyndra.

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

Hukyndra kan bromsa den skada i lederna som den inflammatoriska sjukdomen orsakar och göra lederna mer rörliga.

Din läkare kommer att avgöra om Hukyndra ska ges tillsammans med metotrexat eller ensamt.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Hukyndra används för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos patienter från 2 års ålder. Du kanske först får andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Hukyndra.

Din läkare kommer att avgöra om Hukyndra ska ges tillsammans med metotrexat eller ensamt.

Entesitrelaterad artrit

Entesitrelaterad artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna och där senor fäster till benet.

Hukyndra används för att behandla entesitrelaterad artrit hos patienter från 6 års ålder. Du kanske först får andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Hukyndra.

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.

Hukyndra används för att behandla svår ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska förändringar av ankyloserande spondylit hos vuxna. Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Hukyndra.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna som vanligtvis förknippas med psoriasis.

Hukyndra används för att behandla psoriasisartrit hos vuxna. Hukyndra kan bromsa den skada i lederna som sjukdomen orsakar och göra lederna mer rörliga. Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Hukyndra.

Plackpsoriasis

Plackpsoriasis är en sjukdom 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.

Hukyndra används för att behandla
- måttlig till svår kronisk plackpsoriasis hos vuxna och
- svår kronisk plackpsoriasis hos barn och ungdomar 4–17 år där lokal behandling och ljusbehandling inte har fungerat tillräckligt bra eller inte är lämpligt.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (ibland kallat acne inversa) är en kronisk 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 brösten, armhålorna, insidan av låren, ljumsken och rumpan. Ärrbildning kan också uppstå i de påverkade områdena.

Hukyndra används för att behandla
- måttlig till svår hidradenitis suppurativa hos vuxna och
- måttlig till svår hidradenitis suppurativa hos ungdomar 12–17 års ålder.

Hukyndra kan minska antalet knölar och bölder som sjukdomen orsakar samt smärtan som ofta är kopplad till sjukdomen. Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Hukyndra.

Crohns sjukdom

Crohns sjukdom är en inflammatorisk sjukdom i matsmältningssystemet.

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

Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Hukyndra.

Ulcerös kolit

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen.

Hukyndra används för att behandla
- måttlig till svår ulcerös kolit hos vuxna och
- måttlig till svår ulcerös kolit hos barn och ungdomar 6–17 år.

Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Hukyndra.

Uveit utan infektion

Uveit är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat.

Hukyndra 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

Inflammationen kan leda till försämrad syn och/eller förekomst av floaters i ögat (svarta prickar eller stripiga linjer som rör sig över synfältet). Hukyndra fungerar genom att minska denna inflammation.

Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Hukyndra.

2. Vad du behöver veta innan du använder Hukyndra

Använd inte Hukyndra:
- Om du är allergisk mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
  Om du har aktiv tuberkulos eller andra allvarliga infektioner (se ”Varningar och försiktighet”). Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har symtom på infektioner, till exempel feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem.
- Om du har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att berätta för din läkare om du har eller har haft ett allvarligt hjärtproblem (se ”Varningar och försiktighet”).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Hukyndra.

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

Infektioner
- Om du har någon infektion, inklusive kroniska infektioner eller en infektion i en viss kroppsdel (till exempel bensår) måste du rådgöra med din läkare innan du börjar med Hukyndra. Om du är osäker, kontakta din läkare.
- Du kanske lättare får infektioner medan du får behandling med Hukyndra. Denna risk kan öka ifall du har problem med dina lungor. Dessa infektioner kan vara allvarliga och inkluderar:
  - tuberkulos
  - infektioner orsakade av virus, svamp, parasiter eller bakterier
  - allvarlig infektion i blodet(sepsis)

  I sällsynta fall kan dessa 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 Hukyndra.
- Tala om för din läkare ifall du bor eller reser i regioner där svampinfektioner (till exempel histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos) är mycket vanliga.
- Tala om för din läkare om du har haft infektioner som återkommer eller andra åkommor som ökar risken för infektioner.
- Om du är över 65 år kan du vara mer känslig för att få infektioner medan du använder Hukyndra. Du och din läkare ska vara särskilt uppmärksamma på tecken på infektion medan du behandlas med Hukyndra. Det är viktigt att tala om för din läkare om du får symtom på infektion, såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär.

Tuberkulos
- 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. Om du har aktiv tuberkulos, använd inte Hukyndra.
  - 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 Hukyndra påbörjas. Denna inkluderar en omfattande sjukdomshistoria och lämpliga undersökningar (till exempel lungröntgen och ett tuberkulintest). Utförandet och resultaten av dessa tester ska anges på ditt **Patientkort**.

- Tuberkulos kan utvecklas under behandling även om du har fått behandling för att förebygga tuberkulos.
- Om symtom på tuberkulos (till exempel ihållande hosta, viktminskning, brist på energi, lätt feber), eller om någon annan infektion uppkommer under eller efter behandlingen, måste du omedelbart tala om detta för din läkare.

Hepatit B

Tala om för din läkare ifall du är bärare av hepatit B virus (HBV), ifall du har en aktiv HBV-infektion eller om du tror att det finns risk för dig att få HBV.

- Din läkare bör testa dig för Hepatit B. Hos patienter som bär på HBV kan adalimumab göra så att viruset blir aktivt igen.
- I vissa sällsynta fall, speciellt om du tar andra läkemedel som hämmar immunsystemet, kan reaktivering av HBV vara livshotande.

Operationer eller tandingrepp

- Om du snart ska genomgå en operation eller ett tandingrepp, tala om för din läkare att du tar Hukyndra. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda Hukyndra.

Demyeliniserande sjukdom

- Om du har eller utvecklar en demyeliniserande sjukdom (en sjukdom som påverkar de isolerande lagren runt nerverna, såsom multipel skleros (MS)), kommer din läkare att avgöra om du kan få eller ska fortsätta behandlas med Hukyndra. 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.

Vaccinationer

- Vissa vacciner kan orsaka infektioner och ska inte ges under behandlingen med Hukyndra.
    - Kontrollera med din läkare innan du vaccineras.
    - Det rekommenderas att barn, om möjligt, vaccineras enligt gällande riktlinjer för allmän vaccination innan behandling med Hukyndra påbörjas.
    - Om du har fått Hukyndra under din graviditet, kan ditt nyfödda barn ha en ökad risk för att få en sådan infektion i upp till fem månader efter den sista Hukyndradosen du fick under graviditeten. Det är viktigt att du berättar för barnläkaren och annan sjukvårdspersonal om att du använde Hukyndra under din graviditet, så att de kan avgöra när ditt nyfödda barn ska vaccineras.

Hjärtsvikt

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

Feber, blåmärken, blödning eller blekhet

- Hos vissa patienter klarar inte kroppen att tillverka tillräckligt antal blodceller som hjälper din kropp att bekämpa infektioner eller stoppa blödningar. Din läkare kan då besluta att behandlingen ska avbrytas. Om du får feber som inte går ner, får blåmärken eller blöder lätt eller ser mycket blek ut bör du omedelbart kontakta din läkare.

Cancer

- Mycket sällsynta fall av vissa cancertyper har förekommit hos barn och vuxna som behandlas med adalimumab eller andra TNF-blockerare.
    - Patienter med svårare reumatoid artrit som har haft sjukdomen under längre tid kan ha en förhöjd risk att utveckla lymfom (cancer som påverkar lymfsystemet) och leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg).

- Om du behandlas med Hukyndra så kanske risken ökar för att utveckla lymfom, leukemi eller annan cancertyp. Vid sällsynta tillfällen har en ovanlig och allvarlig typ av lymfom observerats hos patienter som använder adalimumab. Vissa av dessa patienter behandlades också med azatioprin eller 6-merkaptopurin.
- Berätta för din läkare om du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin tillsammans med Hukyndra.
- Fall av icke-melanom hudcancer har förekommit hos patienter som behandlas med adalimumab.
- Om nya hudsår uppstår under eller efter behandling eller om befintliga hudsår ändrar utseende, berätta detta för din läkare.

- Det har förekommit andra cancerformer än lymfom, hos de patienter med en särskild lungsjukdom kallad kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och som behandlas med andra TNF-blockerare. Om du har KOL, eller är storrökare, ska du diskutera med din läkare huruvida det är lämpligt att behandla dig med TNF-blockerare.

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

Barn och ungdomar
- Vaccinationer: om möjligt ska ditt barn ha fått alla vaccinationer innan Hukyndra börjar användas.

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

Du ska inte använda Hukyndra tillsammans med läkemedel som innehåller följande aktiva substanser på grund av den ökade risken för allvarliga infektioner:
- anakinra
- abatacept.

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

Om du har frågor, kontakta din läkare.

Graviditet och amning
- Du bör överväga att använda adekvat preventivmetod för att förhindra graviditet medan du använder Hukyndra och under minst 5 månader efter den sista behandlingen med Hukyndra.
- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.
- Hukyndra 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.
- Hukyndra kan användas under amning.
- Om du får Hukyndra under din graviditet, 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 Hukyndra under din graviditet, innan ditt nyfödda barn ska vaccineras. (För mer information om vacciner se avsnittet ”Varningar och försiktighet”).

Körförmåga och användning av maskiner
Hukyndra kan ha en liten påverkan på din förmåga att köra bil, cykla eller använda maskiner. En känsla av att rummet snurrar samt synstörningar kan inträffa när Hukyndra används.

Hukyndra innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 0,4 ml d.v.s. är näst intill “natriumfritt”.

3. Hur du använder Hukyndra

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

De rekommenderade doserna av Hukyndra för varje godkänt användningsområde visas i tabellen nedan. Din läkare kan ordinera en annan styrka av Hukyndra, om du behöver en annan dos.

Reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit		
Ålder eller kroppsvikt	**Rekommenderad dosering**	**Anmärkning**
Vuxna	40 mg varannan vecka	Vid reumatoid artrit används metotrexat tillsammans med Hukyndra. Om din läkare beslutar att metotrexat inte är lämpligt kan Hukyndra användas ensamt. Om du har reumatoid artrit och du inte får metotrexat tillsammans med Hukyndra kan din läkare besluta att ge dig 40 mg Hukyndra varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit		
Ålder eller kroppsvikt	**Rekommenderad dosering**	**Anmärkning**
Vuxna, ungdomar och barn från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	

Entesitrelaterad artrit		
Ålder eller kroppsvikt	**Rekommenderad dosering**	**Anmärkning**
Vuxna, ungdomar och barn, ungdomar och vuxna från 6 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	

Plackpsoriasis		
Ålder eller kroppsvikt	**Rekommenderad dosering**	**Anmärkning**
Vuxna	En startdos på 80 mg (två 40 mg injektioner under samma dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen.	Om du svarar otillräckligt på behandlingen kan din läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar 4–17 år som väger 30 kg eller mer	En startdos på 40 mg, följt av 40 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	

Hidradenitis suppurativa		
Ålder eller kroppsvikt	**Rekommenderad dosering**	**Anmärkning**
Vuxna	En startdos på 160 mg (fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag) två veckor senare. Efter ytterligare två veckor fortsätter behandlingen med en dos på 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka, enligt din läkares ordination.	Det rekommenderas att du använder en bakteriedödande lösning dagligen på de områden som är påverkade.
Ungdomar 12–17 år som väger 30 kg eller mer	En startdos på 80 mg (två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg varannan vecka med start en vecka senare.	Om du inte svarar tillräckligt på Hukyndra 40 mg varannan vecka, kan läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. Det rekommenderas att du dagligen använder en bakteriedödande lösning på de påverkade områdena.

Crohns sjukdom		
Ålder eller kroppsvikt	**Rekommenderad dosering**	**Anmärkning**
Vuxna, ungdomar och barn, ungdomar och vuxna från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer	En startdos på 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag), följt av 40 mg två veckor senare. Om en snabbare förbättring är nödvändig, kan din läkare ge dig en startdos på 160 mg (fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Din läkare kan öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar 6–17 år	En startdos på 40 mg, följt	Din läkare kan öka

som väger mindre än 40 kg	av 20 mg två veckor senare. Om en snabbare förbättring är nödvändig, kan din läkare ge dig en startdos på 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag), följt av 40 mg två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.	doseringsfrekvensen till 20 mg varje vecka.*

* Hukyndra finns endast tillgängligt som 40 mg förfylld spruta, 40 mg förfylld penna och 80 mg förfylld spruta. Det är följaktligen inte möjligt att administrera Hukyndra till patienter som behöver mindre än en full dos på 40 mg.

Ulcerös kolit		
Ålder eller kroppsvikt	**Rekommenderad dosering?**	**Anmärkning**
Vuxna	En startdos på 160 mg (fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Din läkare kan öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger mindre än 40 kg	En startdos på 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag), följt av 40 mg (en 40 mg injektion) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Du ska fortsätta ta din vanliga dos adalimumab, även efter att du fyllt 18 år.
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer	En startdos på 160 mg (fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd), följt av 80 mg (två 40 mg injektioner på en dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 80 mg varannan vecka.	Du ska fortsätta ta din vanliga dos adalimumab, även efter att du fyllt 18 år.

Uveit utan infektion		
Ålder eller kroppsvikt	**Rekommenderad dosering**	**Anmärkning**
Vuxna	En startdos på 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen.	Kortikosteroider eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet kan fortsätta att tas under behandling med Hukyndra. Hukyndra kan även ges ensamt.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger minst 30 kg	40 mg varannan vecka	Din läkare kan ordinera en startdos på 80 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen 40 mg varannan vecka. Hukyndra rekommenderas att användas tillsammans med metotrexat.

Hur Hukyndra ges
Hukyndra ges som en injektion under huden (via subkutan injektion).

Detaljerade instruktioner om hur du injicerar Hukyndra finns i avsnitt 7 ”Bruksanvisning”.

Om du har använt mer Hukyndra än du borde
Om du råkar injicera Hukyndra oftare än din läkare har ordinerat, kontakta din läkare eller apotekspersonal och berätta för dem att du har tagit för mycket. Ta alltid med dig ytterkartongen eller injektionspennan, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Hukyndra
Om du glömmer bort att ge dig själv en injektion, ska du ta en dos av Hukyndra så snart du kommer ihåg detta. 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 Hukyndra
Beslutet att sluta använda Hukyndra ska diskuteras med din läkare. Dina symtom kan återkomma om du slutar använda Hukyndra.

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 efter den sista Hukyndra-injektionen.

Tala omedelbart om för din läkare om du märker något av följande
- allvarliga utslag, nässelutslag eller andra tecken på allergisk reaktion
- svullet ansikte, svullna händer, fötter
- ansträngd andning, svårt att svälja
- andnöd vid fysisk aktivitet eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar

Tala om för din läkare så fort som möjligt om du märker något av följande
- tecken på infektion såsom feber, illamående, sår, tandproblem, brännande känsla då man kissar
- svaghets- eller trötthetskänsla
- hosta
- stickningar
- känselbortfall

- dubbelseende
- arm eller bensvaghet
- en bula eller ett öppet sår som inte läker
- tecken och symtom på blodsjukdomar såsom långvarig feber, blåmärken, blödning, blekhet

Symtomen som beskrivs ovan kan vara tecken på biverkningar som beskrivs nedan och som 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
- muskel- och skelettsmärta

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 herpes på läpparna)
- infektioner i könsorganen
- urinvägsinfektioner
- svampinfektioner
- ledinfektioner
- godartade tumörer
- hudcancer
- allergiska reaktioner (inklusive säsongsallergi)
- uttorkning
- humörsvängningar (inklusive depression)
- oro
- problem att sova
- känselstörningar såsom stickningar, myrkrypningar eller domning
- migrän
- nervrotskompression (inklusive smärta i korsryggen och bensmärta)
- synstörningar
- ögoninflammation
- inflammation i ögonlocket och ögonsvullnad
- yrsel
- känsla av att hjärtat slår snabbt
- högt blodtryck
- rodnad
- blödning (blodansamling utanför blodkärlen)
- hosta
- astma
- andfåddhet
- blödning i magtarmkanalen
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppblåsthet, halsbränna)
- magsyre-reflux (sura uppstötningar)
- torra ögon och torr mun
- klåda

- kliande utslag
- blåmärken
- hudinflammation (såsom eksem)
- sköra finger- och tånaglar
- ökad svettning
- håravfall
- nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis
- muskelspasmer
- blod i urinen
- njurproblem
- bröstsmärta
- ödem (svullnad)
- 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)
- opportunistiska infektioner (vilket inkluderar tuberkulos och andra infektioner som kan uppstå då motståndet mot sjukdomarna är sänkt)
- neurologiska infektioner (inklusive hjärnhinneinflammation orsakad av virus)
- ögoninfektioner
- bakterieinfektioner
- divertikulit (inflammation och infektion av tjocktarmen)
- cancer
- cancer som påverkar lymfsystemet
- melanom
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (oftast som sarkoidos)
- vaskulit (inflammation i blodkärlen)
- skakningar
- neuropati (nervsjukdom)
- stroke (slaganfall)
- hörselbortfall, ringande öron
- känsla av att hjärtat slår oregelbundet såsom ett missat hjärtslag
- hjärtproblem som kan orsaka andfåddhet eller svullna fötter
- hjärtinfarkt
- ett bråck i den stora artärväggen, inflammation och propp 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 i ansiktet)
- gallblåseinflammation, gallstenar
- fettlever
- nattliga svettningar
- ärr
- onormal muskelnedbrytning
- systemisk lupus erythomatosus (inklusive inflammation av huden, hjärtat, lungor, leder och andra organsystem)
- sömnavbrott
- impotens
- inflammationer

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

- leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg)
- allvarlig allergisk reaktion med chock
- multipel skleros
- nervrubbning (såsom ögonnervsinflammation och Guillain-Barrés syndrom som kan orsaka muskelsvaghet, känselrubbningar, stickningar i armar och överkropp);
- hjärtat slutar pumpa
- lungfibros (ärrbildning i lungan)
- hål på tarmen
- hepatit
- reaktivering av hepatit B
- autoimmun hepatit (leverinflammation orsakad av kroppens eget immunsystem)
- kutan vaskulit (inflammation av blodkärlen i huden)
- Stevens-Johnsons syndrom (tidiga symtom inkluderar sjukdomskänsla, feber, huvudvärk och hudutslag)
- Ansiktsödem (svullnad av ansiktet) associerad med allergiska reaktioner
- erytema multiforme (inflammatoriska hudutslag)
- lupus-liknande syndrom (ihållande, oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet)
- angioödem (lokal svullnad av huden)
- lichenoida hudreaktioner (kliande röd-lila hudutslag)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)
- hepatosplenisk T-cellslymfom (en sällsynt blodcancer som ofta är dödlig)
- Merkel-cellcarcinom (en sorts hudcancer)
- Kaposis 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)
- viktökning (för de flesta patienter var viktökningen liten)

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

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)
- låga blodvärden för vita blodceller
- låga blodvärden för röda blodceller
- förhöjda lipider (fetter) i blodet
- förhöjda leverenzymer

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 närvarande i blodet
- låga blodvärden för kalium.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)
- förhöjda värden av bilirubin (blodprov av 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 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 Hukyndra ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får inte frysas.
Förvara den förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Alternativ förvaring:
Vid behov (till exempel om du reser) kan en Hukyndra injektionspenna förvaras vid 20 °C till 25 °C upp till 30 dagar – säkerställ att den skyddas från ljus. Om en injektionspenna tas ur kylskåpet för förvaring i rumstemperatur, **måste den användas inom 30 dagar eller kasseras**, även om den stoppas tillbaka i kylskåpet.

Du ska skriva upp datumet då pennan tas ur kylskåpet för första gången, och datumet då den ska kasseras.

Använd inte detta läkemedel om vätskan är grumlig, missfärgad innehåller flagor eller partiklar.

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.
Övriga innehållsämnen är natriumklorid, sackaros, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor, saltsyra (för pH-justering) och natriumhydroxid (för pH-justering).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Hukyndra 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspennainnehåller 0,4 ml injektionsvätska, lösning i en förfylld glasspruta med fast nål och en kolvpropp (bromobutylgummi). Injektionspennan är en engångs, handhållen, mekanisk injektionsenhet.

Varje förpackning innehåller 1, 2 eller 6 förfyllda injektionspennor förpackade i en blister, med 1, 2 eller 6 spritsuddar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Hukyndra kan finnas tillgänglig som förfylld spruta och/eller som förfylld injektionspenna.

Innehavare av godkännande för försäljning
STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel
Tyskland

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

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Island

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

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

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

България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

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

Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Ελλάδα
RAFARM A.E.B.E.
Τηλ: +30 2106776550

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

Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland
Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich
STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska
STADA Poland Sp. z.o o.
Tel: +48 227377920

France
EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

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

Ireland
Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland
STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia
EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Portugal
Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

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

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

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

Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

United Kingdom (Northern Ireland)
STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu och på Läkemedelsverkets webbplats http://www.lakemedelsverket.se.

Ytterligare information om detta läkemedel, inklusive en video om hur man använder den förfyllda pennan, finns tillgänglig genom att skanna QR-koden nedan eller på kartongen med en smartphone. Samma information finns även på följande webbplats:
hukyndrapatients.com
QR-kod ska infogas

7. Bruksanvisning

BRUKSANVISNING
Hukyndra (adalimumab) förfylld injektionspenna
40 mg/0,4 ml injektionsvätska, lösning, för subkutan användning

Läs noga igenom denna bruksanvisning innan du använder Hukyndra förfylld injektionspenna för engångsbruk

Före injicering
Din vårdgivare ska visa dig hur du använder Hukyndra förfylld injektionspenna för engångsbruk innan du använder den för första gången.

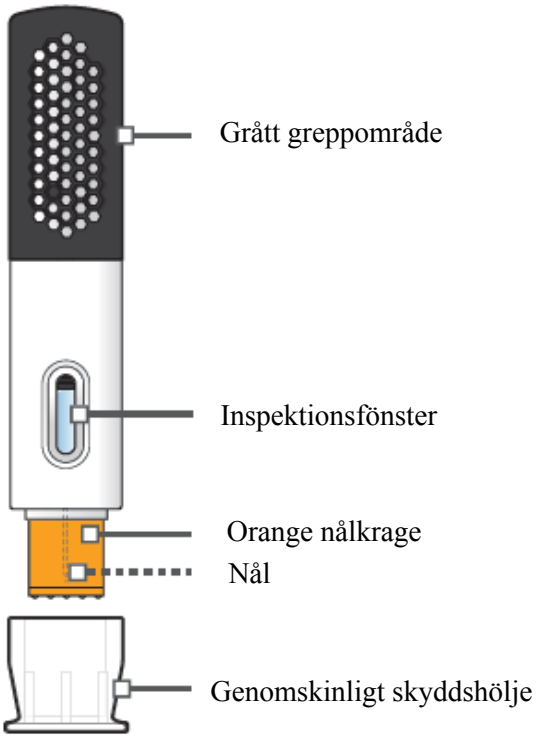
Om du tidigare har använt en annan adalimumab-injektionspenna som finns på marknaden, behöver du känna till att denna injektionspenna inte fungerar likadant som andra injektionspennor. Läs igenom hela bruksanvisningen så att du förstår hur du använder Hukyndra förfylld injektionspennan innan du injicerar.

Viktig information:
Använd **inte** injektionspennan och ring din vårdgivare eller apotekspersonal om
- vätskan är grumlig, missfärgad eller innehållerflagor eller partiklar
- utgångsdatumet har passerat
- injektionspennan har lämnats i direkt solljus
- injektionspennan har tappats eller krossats

Låt det genomskinliga skyddshöljet sitta kvar tills strax före en injektion. Förvara Hukyndra förfylld injektionspenna för engångsbruk utom syn- och räckhåll för barn.

Läs alla sidor i bruksanvisningen innan du använder Hukyndra förfylld injektionspenna för engångsbruk.

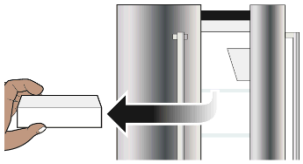
Delar i Hukyndra förfylld injektionspenna för engångsbruk



Hur ska jag förvara Hukyndra förfylld injektionspenna för engångsbruk?
Förvara Hukyndra förfylld injektionspenna för engångsbruk i originalkartongen i kylskåpet vid 2 °C till 8 °C. Vid behov, till exempel när du reser, kan du även förvara Hukyndra förfylld injektionspenna vid 20 °C till 25 °C i upp till **30 dagar**.
Se avsnittet Hur Hukyndra förfylld injektionspenna ska förvaras i slutet av denna bruksanvisning för ytterligare information.

STEG 1: Ta ut Hukyndra förfylld injektionspenna från kylskåpet och låt ligga vid 20 °C - 25 °C i 15 till 30 minuter innan du injicerar

Steg 1a. Ta ut Hukyndra förfylld injektionspenna från kylskåpet (se Figur A).



Figur A

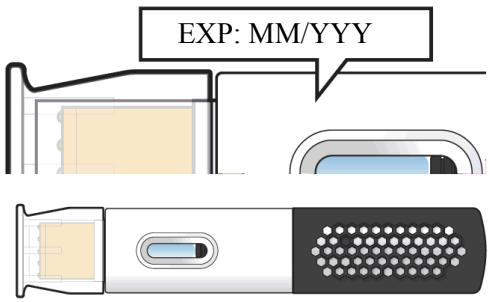
Steg 1b. Låt Hukyndra förfylld injektionspenna ligga vid 20 °C - 25 °C i 15 till 30 minuter innan du injicerar (se Figur B).

Figur B

- Ta **inte** bort det grå nålskyddet medan du låter Hukyndra förfylld injektionspenna nå 20 °C - 25 °C.
- Värm **inte** Hukyndra förfylld injektionspenna på något annat sätt. Till exempel, värm inte Hukyndra i en mikrovågsugn eller i varmt vatten. Använd **inte** den förfyllda injektionspennan om vätskan har varit fryst (även om den har tinat).

STEG 2: Kontrollera utgångsdatum, förbered material och tvätta händerna

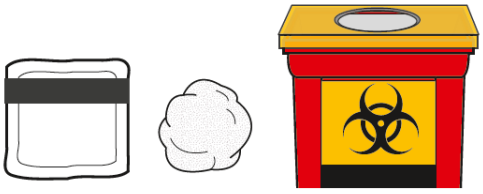
Steg 2a. Kontrollera utgångsdatumet på Hukyndra förfyllda injektionspennas etikett (se Figur C).
Använd **inte** Hukyndra förfyllda injektionspenna om utgångsdatumet har passerat.



Figur C

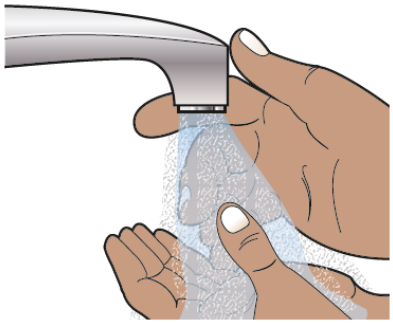
Steg 2b. Lägg fram följande saker på en ren, plan yta (se Figur D):

- 1 Hukyndra förfylld injektionspenna och spritsudd.
- 1 bomullstuss eller kompress (medföljer inte).
- Punkteringssäker avfallsbehållare för använda nålar (medföljer inte). Se Steg 9 i slutet av denna bruksanvisning för information om hur du kastar (kasserar) din Hukyndra förfyllda penna.



Figur D

Steg 2c. Tvätta och torka händerna (se Figur E).

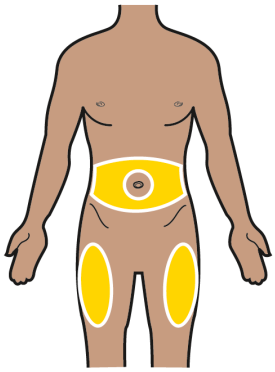


Figur E

STEG 3: Välj och rengör injektionsstället

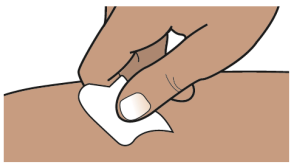
Steg 3a. Välj ett injektionsställe (se Figur F):

- På framsidan av låren, eller
- Buken (magen) minst 5 cm från naveln.
- Minst 3 cm från ditt senaste injektionsställe.



Figur F

Steg 3b. Torka av injektionsstället med spritsudden i en cirkelrörelse (se Figur G).



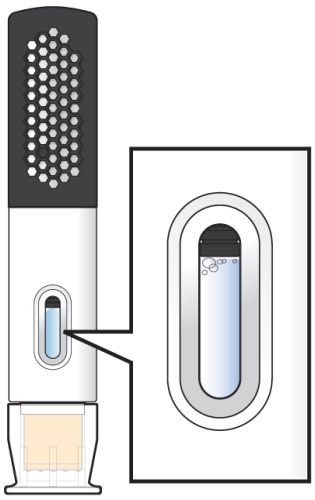
Figur G

Injicera **inte** genom kläder.
Injicera **inte** i hud som är öm, har blåmärke, är röd, hård, ärrad, har bristningar eller i områden med psoriasisplack.

STEG 4: Kontrollera läkemedlet i inspektionsfönstret

Steg 4a. Håll Hukyndra förfyllda injektionspenna med det grå greppområdet uppåt. Kontrollera inspektionsfönstret (se Figur H).

- Det är normalt att se en eller flera bubblor i fönstret.
- Försäkra dig om att vätskan är klar och färglös.

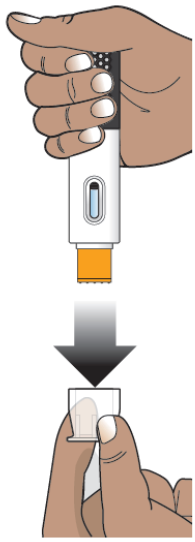


Figur H

Använd **inte** Hukyndra förfyllda injektionspenna om vätskan är grumlig eller innehåller partiklar.
Använd **inte** Hukyndra förfyllda injektionspenna om den har tappats eller krossats.

STEG 5: Ta av det genomskinliga skyddshöljet

Steg 5a. Dra det genomskinliga skyddshöljet rakt av (se Figur 1).
Det är normalt att se några droppar vätska komma ut från nålen.



Figur I

Steg 5b. Kasta det genomskinliga skyddshöljet.

Sätt **inte** på det genomskinliga skyddshöljet igen. Detta kan skada nålen. Injektionspennan är klar att användas efter att det genomskinliga skyddshöljet har tagits bort.

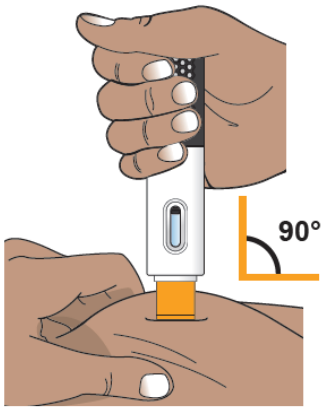
Steg 5c. Vrid på Hukyndra förfyllda injektionspenna så att den orangea nålkragen pekar mot injektionsstället.

STEG 6: Nyp tag i huden och placera Hukyndra förfyllda injektionspenna över injektionsstället

Steg 6a. Kläm ihop i huden vid ditt injektionsställe så att det blir ett upphöjt område och håll stadigt.

Steg 6b. Placera den orange nålkragen rakt (90° vinkel) mot injektionsstället (se Figur J).

Håll pennan så att du kan se inspektionsfönstret.



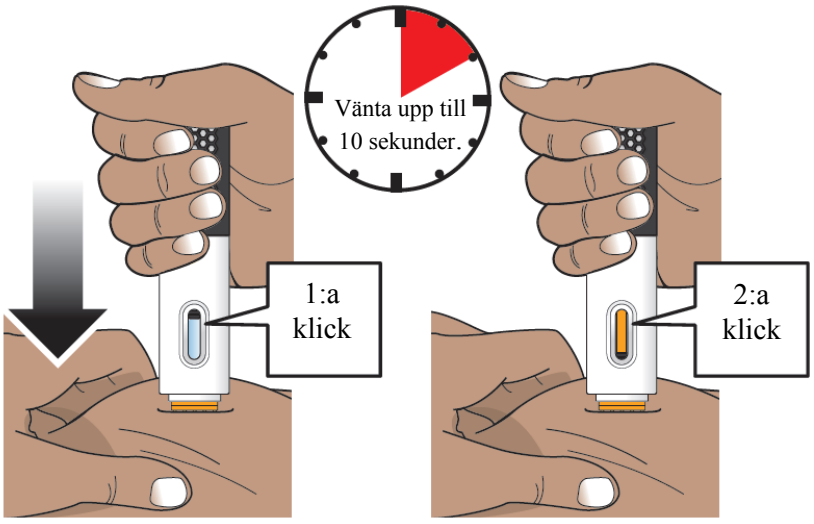
Figur J

STEG 7: Ge injektionen

Steg 7a. Tryck och fortsätt att trycka injektionspennan nedåt mot injektionsstället (se Figur K).

- Det första klick-ljudet signalerar starten på injektionen (se Figur K). Det kan ta upp till 10 sekunder efter det första klick-ljudet innan det är klart.
- Fortsätt att trycka injektionspennan nedåt mot injektionsstället.
- Injektionen är klar när den orange indikatorn har slutat röra på sig och du kan eventuellt höra ett andra klick-ljud (se Figur L).

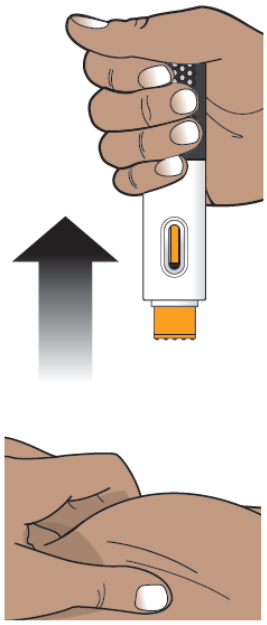
Lyft inte upp från, eller släpp på trycket emot, injektionsstället förrän du har bekräftat att injektionen är klar.



Figur K Figur L

STEG 8: Ta bort Hukyndra förfyllda injektionspenna från huden och plåstra om

Steg 8a. När injektionen är klar, dra långsamt bort Hukyndra förfyllda injektionspenna från huden. Den orange nålkragen kommer att täcka nålspetsen (se Figur M).



Figur M

Om det finns mer än några få droppar vätska på injektionsstället ska du kontakta din vårdgivare för hjälp.

Steg 8b. När injektionen är klar, placera en bomullstuss eller kompress på injektionsstället.
Gnugga **inte**.
En liten blödning vid injektionsstället är normalt.

STEG 9: Hur ska jag kassera den använda Hukyndra förfyllda injektionspennan?

Steg 9a. Lägg dina använda nålar, sprutor och vassa föremål i en punkteringssäker avfallsbehållare för använda nålar direkt efter användning (se Figur N).

Kasta (kassera) inte injektionspennan bland hushållsavfall.

Steg 9b. Det genomskinliga skyddshöljet, spritsudd, bomullstussar, kompress och förpackningsmaterial kan kastas bland hushållsavfall.

Figur N

Om du inte har en punkteringssäker avfallsbehållare för använda nålar hemma kan du använda en hushållsbehållare som:

- är gjord av hårdplast,

- kan stängas med ett tätslutande, punkteringssäkert lock, utan att vassa föremål kan komma ut,
- står rakt och stadigt under användning,
- inte läcker, och
- är korrekt märkt för att varna för riskavfall inne i behållaren.

När din punkteringssäkra avfallsbehållare för använda nålar är nästan full, ska du följa lokala riktlinjer för korrekt sätt att kassera din behållare för stickande och skärande avfall.
Kassera **inte** din punkteringssäkra avfallsbehållare för använda nålar bland hushållsavfall.
Återvinn **inte** din använda punkteringssäkra avfallsbehållare för använda nålar.

Bipacksedel: Information till patienten

Hukyndra 80 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 du börjar använda Hukyndra och under behandling med Hukyndra. Behåll detta **Patientkort** och bär det med dig **under din behandling och i 4 månader efter din sista injektion med Hukyndra**.
- 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 Hukyndra är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Hukyndra
3. Hur du använder Hukyndra
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Hukyndra ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

1. Vad Hukyndra är och vad det används för

Hukyndra innehåller den aktiva substansen adalimumab.

Hukyndra används för behandling av
- Reumatoid artrit(ledgångsreumatism)
- Plackpsoriasis
- Hidradenitis suppurativa (inflammation i huden)
- Crohns sjukdom (inflammation i tarmen)
- Ulcerös kolit (inflammation i tjocktarmen)
- Icke-infektiös uveit (uveit utan infektion, inflammation i ögat)

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

Målet för adalimumab är ett protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNFα), som är involverat i immunförsvaret och finns i förhöjda nivåer vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan. Genom att binda till TNFα, kan Hukyndra minska den inflammatoriska processen vid dessa sjukdomar.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Hukyndra används för att behandla måttlig till svår reumatoid artrit hos vuxna. Du kanske först får andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel kommer du att få Hukyndra.

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

Hukyndra kan bromsa den skada i lederna som den inflammatoriska sjukdomen orsakar och göra lederna mer rörliga.

Din läkare kommer att avgöra om Hukyndra ska ges tillsammans med metotrexat eller ensamt.

Plackpsoriasis

Plackpsoriasis är en sjukdom 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.

Hukyndra används för att behandla måttlig till svår kronisk plackpsoriasis hos vuxna.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (ibland kallat acne inversa) är en kronisk 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 brösten, armhålorna, insidan av låren, ljumsken och rumpan. Ärrbildning kan också uppstå i de påverkade områdena.

Hukyndra används för att behandla
- måttlig till svår hidradenitis suppurativa hos vuxna och
- måttlig till svår hidradenitis suppurativa hos ungdomar 12–17 år.

Hukyndra kan minska antalet knölar och bölder som sjukdomen orsakar samt smärtan som ofta är kopplad till sjukdomen. Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Hukyndra.

Crohns sjukdom
Crohns sjukdom är en inflammatorisk sjukdom i matsmältningssystemet.

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

Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Hukyndra.

Ulcerös kolit

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen.

Hukyndra används för att behandla
- måttlig till svår ulcerös kolit hos vuxna och
- måttlig till svår ulcerös kolit hos barn och ungdomar 6–17 år.

Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Hukyndra.

Uveit utan infektion

Uveit är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat.

Hukyndra 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

Inflammationen kan leda till försämrad syn och/eller förekomst av floaters i ögat (svarta prickar eller stripiga linjer som rör sig över synfältet). Hukyndra fungerar genom att minska denna inflammation. Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Hukyndra.

2. Vad du behöver veta innan du använder Hukyndra

Använd inte Hukyndra:

- Om du är allergisk mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du har aktiv tuberkulos eller andra allvarliga infektioner (se ”Varningar och försiktighet”). Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har symtom på infektioner, till exempel feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem.
- Om du har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att berätta för din läkare om du har eller har haft ett allvarligt hjärtproblem (se ”Varningar och försiktighet”)

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Hukyndra.

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

Infektioner
- Om du har någon infektion, inklusive kroniska infektioner eller en infektion i en viss kroppsdel (till exempel bensår) måste du rådgöra med din läkare innan du börjar med Hukyndra. Om du är osäker, kontakta din läkare.
- Du kanske lättare får infektioner medan du får behandling med Hukyndra. Denna risk kan öka ifall du har problem med dina lungor. Dessa infektioner kan vara allvarliga och inkluderar:
    - tuberkulos
    - infektioner orsakade av virus, svamp, parasiter eller bakterier
    - allvarliga infektioner i blodet (sepsis)

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 Hukyndra.

- Tala om för din läkare ifall du bor eller reser i regioner där svampinfektioner (till exempel histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos) är mycket vanliga.
- Tala om för din läkare om du har haft infektioner som återkommer eller andra åkommor som ökar risken för infektioner.
- Om du är över 65 år kan du vara mer känslig för att få infektioner medan du använder Hukyndra. Du och din läkare ska vara särskilt uppmärksamma på tecken på infektion medan du

behandlas med Hukyndra. Det är viktigt att tala om för din läkare om du får symtom på infektion, såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär.

Tuberkulos

- 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. Om du har aktiv tuberkulos, använd inte Hukyndra.

    - 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 Hukyndra påbörjas. Denna inkluderar en omfattande sjukdomshistoria och lämpliga undersökningar (till exempel lungröntgen och ett tuberkulintest). Utförandet och resultaten av dessa tester ska anges på ditt **Patientkort**.
    - Tuberkulos kan utvecklas under behandling även om du har fått behandling för att förebygga tuberkulos.
    - Om symtom på tuberkulos (till exempel ihållande hosta, viktminskning, brist på energi, lätt feber), eller om någon annan infektion uppkommer under eller efter behandlingen, måste du omedelbart tala om detta för din läkare.

Hepatit B

- Tala om för din läkare ifall du är bärare av hepatit B virus (HBV), ifall du har en aktiv HBV-infektion eller om du tror att det finns risk för dig att få HBV.
    - Din läkare bör testa dig för Hepatit B. Hos patienter som bär på HBV kan adalimumab göra så att viruset blir aktivt igen.
    - I vissa sällsynta fall, speciellt om du tar andra läkemedel som hämmar immunsystemet, kan reaktivering av HBV vara livshotande.

Operationer eller tandingrepp

- Om du snart ska genomgå en operation eller ett tandingrepp, tala om för din läkare att du tar Hukyndra. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda Hukyndra.

Demyeliniserandesjukdom

- Om du har eller utvecklar en demyeliniserande sjukdom (en sjukdom som påverkar de isolerande lagren runt nerverna, såsom multipel skleros (MS)), kommer din läkare att avgöra om du kan få eller ska fortsätta behandlas med Hukyndra. 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.

Vaccinationer

- Vissa vacciner kan orsaka infektioner och ska inte ges under behandlingen med Hukyndra.
    - Kontrollera med din läkare innan du vaccineras.
      Det rekommenderas att barn, om möjligt, vaccineras enligt gällande riktlinjer för allmän vaccination innan behandling med Hukyndra påbörjas.
    - Om du har fått Hukyndra under din graviditet, kan ditt nyfödda barn ha en ökad risk för att få en sådan infektion i upp till fem månader efter den sista Hukyndra dosen du fick under graviditeten. Det är viktigt att du berättar för barnläkaren och annan sjukvårdspersonal om att du använde Hukyndra under din graviditet, så att de kan avgöra när ditt nyfödda barn ska vaccineras.

Hjärtsvikt

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

Feber, blåmärken, blödning eller blekhet
- Hos vissa patienter klarar inte kroppen att tillverka tillräckligt antal blodceller som hjälper din kropp att bekämpa infektioner eller stoppa blödningar. Din läkare kan då besluta att behandlingen ska avbrytas. Om du får feber som inte går ner, får blåmärken eller blöder lätt eller ser mycket blek ut bör du omedelbart kontakta din läkare.

Cancer
- Mycket sällsynta fall av vissa cancertyper har förekommit hos barn och vuxna som behandlas med adalimumab eller andra TNF-blockerare.
    - Patienter med svårare reumatoid artrit som har haft sjukdomen under längre tid kan ha en förhöjd risk att utveckla lymfom (cancer som påverkar lymfsystemet) och leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg).
    - Om du behandlas med Hukyndra så kanske risken ökar för att utveckla lymfom, leukemi eller annan cancertyp. Vid sällsynta tillfällen har en ovanlig och allvarlig typ av lymfom observerats hos patienter som använder adalimumab. Vissa av dessa patienter behandlades också med azatioprin eller 6-merkaptopurin.
    - Berätta för din läkare om du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin tillsammans med Hukyndra.
    - Fall av icke-melanom hudcancer har förekommit hos patienter som behandlas med adalimumab.
    - Om nya hudsår uppstår under eller efter behandling eller om befintliga hudsår ändrar utseende, berätta detta för din läkare.
- Det har förekommit andra cancerformer än lymfom, hos de patienter med en särskild lungsjukdom kallad kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och som behandlas med andra TNF-blockerare. Om du har KOL, eller är storrökare, ska du diskutera med din läkare huruvida det är lämpligt att behandla dig med TNF-blockerare.

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

Barn och ungdomar
- Vaccinationer: om möjligt ska ditt barn ha fått alla vaccinationer innan Hukyndra börjar användas.

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

Du ska inte använda Hukyndra tillsammans med läkemedel som innehåller följande aktiva substanser på grund av den ökade risken för allvarliga infektioner:
- anakinra
- abatacept.

Hukyndra kan tas tillsammans med:
- metotrexat
- vissa sjukdomsmodifierande anti-reumatiska medel (till exempel sulfasalazin, hydroxiklorokin, leflunomid och guldberedningar för injektion)

- steroider eller smärtstillande läkemedel, inklusive icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID).

Om du har frågor, kontakta din läkare.

Graviditet och amning
- Du bör överväga att använda adekvat preventivmetod för att förhindra graviditet medan du använder Hukyndra och under minst 5 månader efter den sista behandlingen med Hukyndra.
- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.
- Hukyndra 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.
- Hukyndra kan användas under amning.
- Om du får Hukyndra under din graviditet, 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 Hukyndra under din graviditet, innan ditt nyfödda barn ska vaccineras. (För mer information om vacciner se avsnittet ”Varningar och försiktighet”).

Körförmåga och användning av maskiner
Hukyndra kan ha en liten påverkan på din förmåga att köra bil, cykla eller använda maskiner. En känsla av att rummet snurrar samt synstörningar kan inträffa när Hukyndra används.

Hukyndra innehåller natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 0,4 ml d.v.s. är näst intill “natriumfritt”.

3. Hur du använder Hukyndra

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

De rekommenderade doserna av Hukyndra för varje godkänt användningsområde visas i tabellen nedan. Din läkare kan förskriva en annan styrka av Hukyndra om du behöver en annan dosering.

Reumatoid artrit		
Ålder eller kroppsvikt	**Rekommenderad dosering**	**Anmärkning**
Vuxna	40 mg varannan vecka	Vid reumatoid artrit används metotrexat tillsammans med Hukyndra. Om din läkare beslutar att metotrexat inte är lämpligt kan Hukyndra användas ensamt. Om du har reumatoid artrit och du inte får metotrexat tillsammans med Hukyndra kan din läkare besluta att ge dig 40 mg Hukyndra varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Plackpsoriasis		
Ålder eller kroppsvikt	**Rekommenderad dosering**	**Anmärkning**
Vuxna	En startdos på 80 mg (en 80 mg injektion), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen.	Om du svarar otillräckligt på behandlingen kan din läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Hidradenitis suppurativa		
Ålder eller kroppsvikt	**Rekommenderad dosering**	**Anmärkning**
Vuxna	En startdos på 160 mg (två 80 mg injektioner samma dag eller en 80 mg injektion per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (en 80 mg injektion) två veckor senare. Efter ytterligare två veckor fortsätter behandlingen med en dos på 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka, enligt din läkares ordination.	Det rekommenderas att du använder en bakteriedödande lösning dagligen på de områden som är påverkade.
Ungdomar 12–17 år som väger minst 30 kg eller mer	En startdos på 80 mg (en 80 mg injektion), följt av 40 mg varannan vecka med start en vecka senare.	Om du inte svarar tillräckligt på Hukyndra 40 mg varannan vecka kan din läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. Det rekommenderas att du dagligen använder en bakteriedödande lösning på de påverkade områdena.

Crohns sjukdom		
Ålder eller kroppsvikt	**Rekommenderad dosering**	**Anmärkning**
Vuxna, ungdomar och barn, från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer	En startdos på 80 mg (en 80 mg injektion), följt av 40 mg två veckor senare. Om en snabbare förbättring är nödvändig, kan din läkare ge dig en startdos på 160 mg (två 80 mg injektioner samma dag eller en 80 mg injektion per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (en 80 mg injektion) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Läkare kan öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg	Hukyndra 80 mg förfylld spruta ska inte användas hos barn och ungdomar med Crohns sjukdom som väger mindre än 40 kg, eftersom det inte kan administreras i mindre doser än 80 mg.	

Ulcerös kolit		
Ålder eller kroppsvikt	**Rekommenderad dosering**	**Anmärkning**
Vuxna	En startdos på 160 mg (två 80 mg injektioner samma dag eller en 80 mg injektion per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (en 80 mg injektion) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Läkare kan öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger mindre än 40 kg	En startdos på 80 mg (en 80 mg injektion), följt av 40 mg (en 40 mg injektion) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Du ska fortsätta ta din vanliga dos adalimumab, även efter att du fyllt 18 år.
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer	En startdos på 160 mg (två 80 mg injektioner samma dag eller en 80 mg injektion per dag under två dagar i följd), följt av 80 mg (en 80 mg injektion på en dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 80 mg varannan vecka.	Du ska fortsätta ta din vanliga dos adalimumab, även efter att du fyllt 18 år.

Uveit utan infektion		
Ålder eller kroppsvikt	**Rekommenderad dosering**	**Anmärkning**
Vuxna	En startdos på 80 mg (en 80 mg injektion), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen.	Kortikosteroider eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet kan fortsätta att tas under behandling med Hukyndra. Hukyndra kan även ges ensamt.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Läkare kan ordinera en startdos på 80 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen 40 mg varannan vecka. Hukyndra rekommenderas att användas tillsammans med metotrexat.

Hur Hukyndra ges
Hukyndra ges som en injektion under huden (via subkutan injektion).

Detaljerade instruktioner om hur du injicerar Hukyndra finns i avsnitt 7 ”Bruksanvisning”.

Om du har använt mer Hukyndra än du borde
Om du råkar injicera Hukyndra oftare än din läkare har ordinerat, kontakta din läkare eller apotekspersonal och berätta för dem att du har tagit för mycket. Ta alltid med dig ytterkartongen, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Hukyndra
Om du glömmer bort att ge dig själv en injektion, ska du ta en dos av Hukyndra så snart du kommer ihåg detta. 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 Hukyndra
Beslutet att sluta använda Hukyndra ska diskuteras med din läkare. Dina symtom kan återkomma om du slutar använda Hukyndra.

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 efter den sista Hukyndra-injektionen.

Tala omedelbart om för din läkare om du märker något av följande
- allvarliga utslag, nässelutslag eller andra tecken på allergisk reaktion
- svullet ansikte, svullna händer, fötter
- ansträngd andning, svårt att svälja
- andnöd vid fysisk aktivitet eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar

Tala omedelbart om för din läkare om du märker något av följande

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

Symtomen som beskrivs ovan kan vara tecken på biverkningar som beskrivs nedan och som 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
- muskel- och skelettsmärta

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 herpes på läpparna)

- infektioner i könsorganen
- urinvägsinfektioner
- svampinfektioner
- ledinfektioner
- godartade tumörer
- hudcancer
- allergiska reaktioner (inklusive säsongsallergi)
- uttorkning
- humörsvängningar (inklusive depression)
- oro
- problem att sova
- känselstörningar såsom stickningar, myrkrypningar eller domning
- migrän
- nervrotskompression (inklusive smärta i korsryggen och bensmärta)
- synstörningar
- ögoninflammation
- inflammation i ögonlocket och ögonsvullnad
- yrsel
- känsla av att hjärtat slår snabbt
- högt blodtryck
- rodnad
- blödning (blodansamling utanför blodkärlen)
- hosta
- astma
- andfåddhet
- blödning i magtarmkanalen
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppblåsthet, halsbränna)
- magsyre-reflux (sura uppstötningar)
- torra ögon och torr mun
- klåda
- kliande utslag
- blåmärken
- hudinflammation (såsom eksem)
- sköra finger- och tånaglar
- ökad svettning
- håravfall
- nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis
- muskelspasmer
- blod i urinen
- njurproblem
- bröstsmärta
- ödem (svullnad)
- 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)
- opportunistiska infektioner (vilket inkluderar tuberkulos och andra infektioner som kan uppstå då motståndet mot sjukdomarna är sänkt)
- neurologiska infektioner (inklusive hjärnhinneinflammation orsakad av virus)
- ögoninfektioner
- bakterieinfektioner
- divertikulit (inflammation och infektion av tjocktarmen)
- cancer

- cancer som påverkar lymfsystemet
- melanom
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (oftast som sarkoidos)
- vaskulit (inflammation i blodkärlen)
- skakningar
- neuropati (nervsjukdom)
- stroke (slaganfall)
- hörselbortfall, ringande öron
- känsla av att hjärtat slår oregelbundet såsom ett missat hjärtslag
- hjärtproblem som kan orsaka andfåddhet eller svullna fötter
- hjärtinfarkt
- ett bråck i den stora artärväggen, inflammation och propp 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 i ansiktet)
- gallblåseinflammation, gallstenar
- fettlever
- nattliga svettningar
- ärr
- onormal muskelnedbrytning
- systemisk lupus erythomatosus (inklusive inflammation av huden, hjärtat, lungor, leder och andra organsystem)
- sömnavbrott
- impotens
- inflammationer

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)
- leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg)
- allvarlig allergisk reaktion med chock
- multipel skleros
- nervrubbning (såsom ögonnervsinflammation och Guillain-Barrés syndrom som kan orsaka muskelsvaghet, känselrubbningar, stickningar i armar och överkropp);
- hjärtat slutar pumpa
- lungfibros (ärrbildning i lungan)
- hål på tarmen
- hepatit
- reaktivering av hepatit B
- autoimmun hepatit (leverinflammation orsakad av kroppens eget immunsystem)
- kutan vaskulit (inflammation av blodkärlen i huden)
- Stevens-Johnsons syndrom (tidiga symtom inkluderar sjukdomskänsla, feber, huvudvärk och hudutslag)
- ansiktsödem (svullnad av ansiktet) associerad med allergiska reaktioner
- erytema multiforme (inflammatoriska hudutslag)
- lupus-liknande syndrom (ihållande, oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet)
- angioödem (lokal svullnad av huden)
- lichenoida hudreaktioner (kliande röd-lila hudutslag)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)
- hepatosplenisk T-cellslymfom (en sällsynt blodcancer som ofta är dödlig)
- Merkel-cellcarcinom (en sorts hudcancer)

- Kaposis 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)
- viktökning (för de flesta patienter var viktökningen liten)

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

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)
- låga blodvärden för vita blodceller
- låga blodvärden för röda blodceller
- förhöjda lipider (fetter) i blodet
- förhöjda leverenzymer

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 närvarande i blodet
- låga blodvärden för kalium

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)
- förhöjda värden av bilirubin (blodprov av 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 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 Hukyndra 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.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Alternativ förvaring:
Vid behov (till exempel om du reser), kan en Hukyndra förfylld spruta förvaras vid 20 °C till 25 °C upp till 30 dagar – säkerställ att den skyddas från ljus.

Om en spruta tas ur kylskåpet för förvaring vid 20 °C till 25 °C, **måste den användas inom 30 dagar eller kasseras**, även om den stoppas tillbaka i kylskåpet.

Du ska skriva upp datumet då sprutan tas ur kylskåpet för första gången, och datumet då den ska kasseras.

Använd inte detta läkemedel om vätskan är grumlig, missfärgad, eller innehåller flagor eller partiklar.

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.
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid, sackaros, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor, saltsyra (för pH-justering) och natriumhydroxid (för pH-justering).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Hukyndra 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta med stickskydd innehåller en steril lösning med 80 mg adalimumab upplöst i 0,8 ml lösning.

Hukyndra förfylld spruta är en glasspruta som innehåller en lösning med adalimumab.

Varje förpackning innehåller 1 förfylld spruta förpackad i ett blister, och en spritsudd.

Innehavare av godkännande för försäljning
STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel Tyskland

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

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Island

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

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

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

Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

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

Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Ελλάδα
RAFARM A.E.B.E.
Τηλ: +30 2106776550

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

France
EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

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

Ireland
Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland
STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia
EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland
Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich
STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska
STADA Poland Sp. z.o o.
Tel: +48 227377920

Portugal
Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

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

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

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

Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

United Kingdom (Northern Ireland)
STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu. och på Läkemedelsverkets webbplats http://www.lakemedelsverket.se.

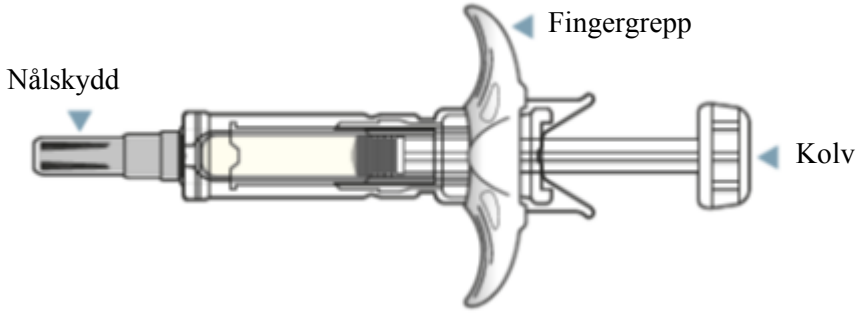
Ytterligare information om detta läkemedel, inklusive en video om hur man använder den förfyllda sprutan, finns tillgänglig genom att skanna QR-koden nedan eller på kartongen med en smartphone. Samma information finns även på följande webbplats:
hukyndrapatients.com
QR-kod ska infogas

7. Bruksanvisning

BRUKSANVISNING
Hukyndra (adalimumab) förfylld spruta
80 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning, för subkutan användning

Läs noga igenom denna bruksanvisning innan du använder Hukyndra förfylld spruta för engångsbruk

Hukyndra förfylld spruta



Viktig information som du behöver känna till innan du injicerar Hukyndra förfylld spruta för engångsbruk.

Viktig information:
- Endast för subkutan injektion.
- Använd **inte** sprutan och ring din vårdgivare eller apotekspersonal om**:**
  - vätskan är grumlig, missfärgad eller innehåller flagor eller partiklar,
  - utgångsdatumet har passerat,
  - vätskan har varit fryst (även om den har tinat) eller lämnats i direkt solljus,
  - den förfyllda sprutan har tappats eller krossats.
- Låt nålskyddet sitta kvar tills strax före en injektion. Förvara Hukyndra utom syn- och räckhåll för barn.
- Se avsnitt 5 i bipacksedeln för information om hur Hukyndra förfylld spruta för engångsbruk ska förvaras.

<u>Före injicering:</u>

Din vårdgivare ska visa dig hur du använder Hukyndra förfylld spruta för engångsbruk innan du använder den för första gången.

Aktuella användningar av adalimumab-sprutor:
Även om du tidigare har använt andra adalimumab-sprutor på marknaden, ska du läsa igenom hela bruksanvisningen så att du förstår hur du använder denna enhet på rätt sätt innan du försöker injicera.

Har du frågor om att använda Hukyndra förfylld spruta för engångsbruk?
Prata med din vårdgivare om du har några frågor.

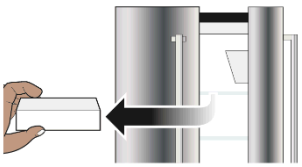
<u>Förberedelser för att injicera Hukyndra förfylld spruta</u>

STEG 1: Ta ut sprutan från kylskåpet och låt den värmas till 20 °C - 25 °C i 15-30 minuter

1.1 Ta ut Hukyndra från kylskåpet (se Figur A).

1.2 Låt Hukyndra ligga vid 20 °C - 25 °C i 15 till 30 minuter innan du injicerar (se Figur B).

- Ta **inte** bort det grå nålskyddet medan du låter Hukyndra nå 20 °C - 25 °C.
- Värm **inte** Hukyndra på något annat sätt. Till exempel, värm **inte** Hukyndra i en mikrovågsugn eller i varmt vatten.
- Använd **inte** den förfyllda sprutan om vätskan har varit fryst (även om den har tinat).



Figur A

Figur B

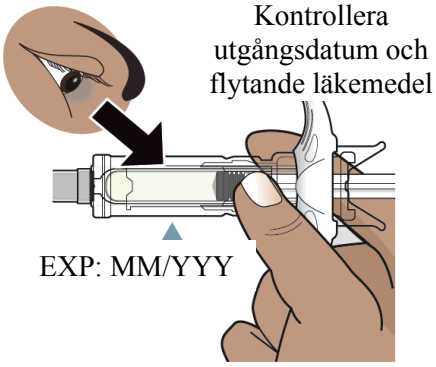
STEG 2: Kontrollera utgångsdatum och läkemedelslösningen

2.1 Kontrollera utgångsdatumet på den förfyllda sprutans etikett (se Figur C).

- Använd **inte** den förfyllda sprutan om utgångsdatumet (EXP) har passerat.

2.2 Kontrollera det flytande läkemedlet i sprutan för att säkerställa att den är klar och färglös (Figur C).

- Använd **inte** sprutan och kontakta hälso- och sjukvårdspersonal eller apotekspersonal om vätskan är grumlig, missfärgad eller har flagor eller partiklar i sig.

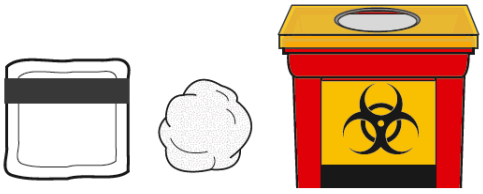


Figur C

STEG 3: Förbered material och tvätta händerna

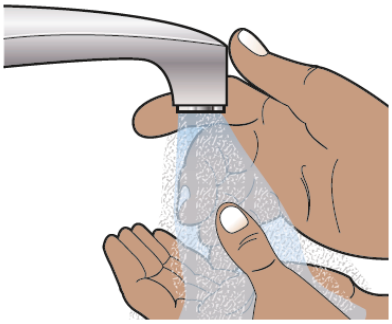
3.1 Lägg fram följande saker på en ren, plan yta (se Figur D):

- 1 förfylld spruta för engångsbruk och spritsudd.
- 1 bomullstuss eller kompress (medföljer inte).
- Punkteringssäker avfallsbehållare för använda nålar (medföljer inte). Se Steg 9



Figur D

3.2 Tvätta och torka händerna (se Figur E).



Figur E

<u>Injicera Hukyndra förfylld spruta</u>

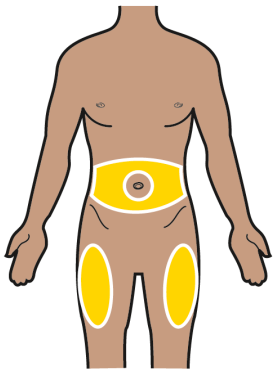
STEG 4: Välj och rengör injektionsställe

4.1 Välj ett injektionsställe (se Figur F):

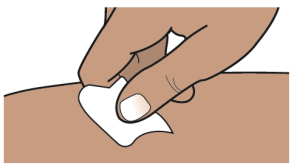
- På framsidan av låren, eller
- Buken (magen) minst 5 cm från naveln.
- Som inte är detsamma som ditt senaste injektionsställe (minst 3 cm från det senaste injektionsstället).

4.2 Torka av injektionsstället med spritsudden i en cirkelrörelse (se Figur G).

- Injicera inte genom kläder.
- Injicera inte i hud som är öm, har blåmärke, är röd, hård, ärrad, har bristningar eller i områden med psoriasis.



Figur F



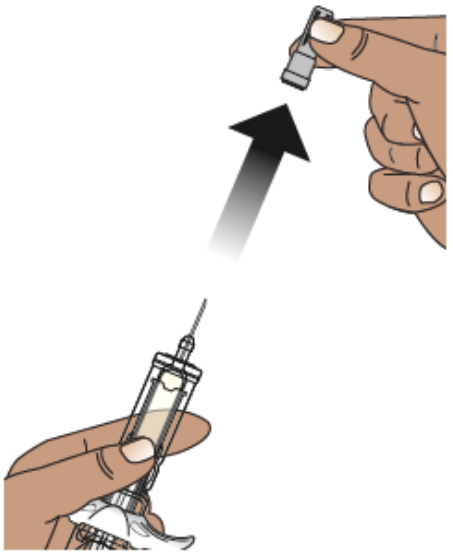
Figur G

STEG 5: Ta bort nålskyddet

5.1 Håll den förfyllda sprutan i en hand (se Figur H).

5.2 Dra försiktigt av nålskyddet rakt ut med den andra handen (se Figur H).

- Kasta nålskyddet.
- Sätt inte på nålskyddet igen.
- Rör inte nålen med dina fingrar och låt inte nålen vidröra något annat.
- Håll den förfyllda sprutan med nålen riktad uppåt. Du kanske ser luft i den förfyllda sprutan. Tryck långsamt in kolven för att pressa ut luften genom nålen.
- Du kanske ser en droppe vätska på toppen av nålen. Detta är normalt.



Figur H

STEG 6: Håll i sprutan och nyp tag i huden

6.1 Håll i sprutkroppen på den förfyllda sprutan i en hand mellan fingrarna, så som du skulle hålla i en penna (se Figur 1). Dra inte vid något tillfälle tillbaka kolven.

6.2 Kläm försiktigt (nyp) tag i området med rengjord hud vid ditt injektionsställe (buk eller lår) med ena handen (se Figur J). Håll ett stadigt tag i huden.

Figur I

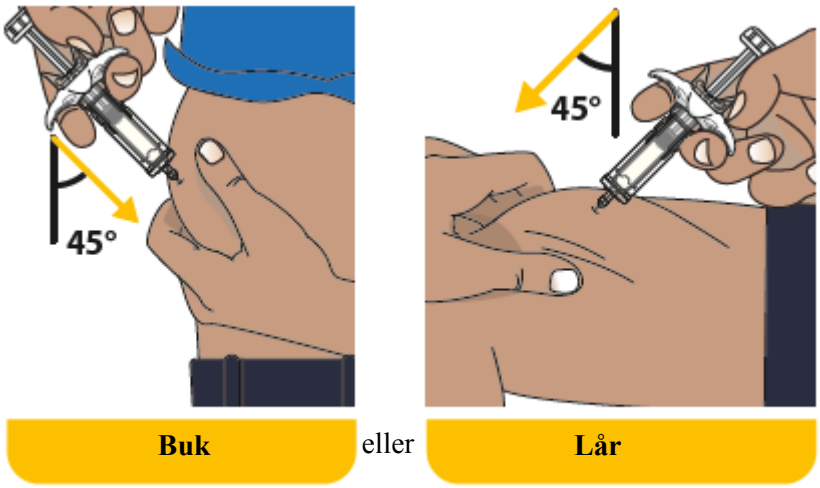
Figur J

STEG 7: Injicera läkemedlet

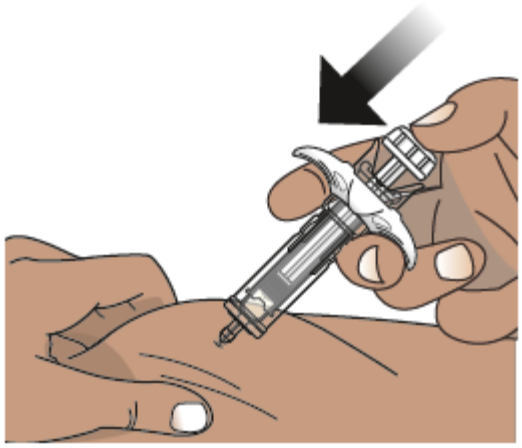
7.1 För in nålen i den hopnypta huden i ungefär 45 graders vinkel med en snabb, kort rörelse (se Figur K).

- När nålen är inne, släpp taget om huden.

7.2 Tryck långsamt in kolven hela vägen tills all vätska har injicerats och den förfyllda sprutan är tom (se Figur L).



Figur K



Figur L

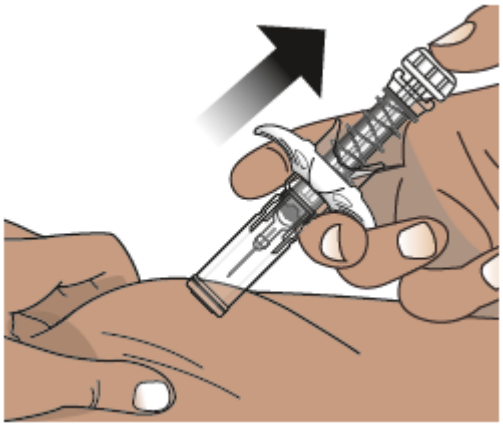
STEG 8: Låt den förfyllda sprutan dra ut nålen från huden

8.1 Lyft långsamt bort fingret från kolven. Kolven kommer att flyttas uppåt med ditt finger och dra ut nålen från injektionsstället, in i nålskyddet (se Figur M).

- Nålen kommer inte att dras ut om inte all vätska har injicerats. Tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tror att du inte har injicerat en hel dos.
- Det är normalt att se en fjäder kring kolvstången när nålen dragits tillbaka.

8.2 När injektionen är klar, placera en bomullstuss eller kompress på injektionsstället.

- Gnugga **inte**.
- En liten blödning vid injektionsstället är normalt.



Figur M

<u>Kassera Hukyndra förfylld spruta</u>

STEG 9: Kassera använd spruta i en behållare för stickande och skärande avfall

9.1 Lägg dina använda nålar, sprutor och vassa föremål i en punkteringssäker avfallsbehållare för använda nålar direkt efter användning (se Figur N).

- Lösa nålar och sprutor ska **inte** kastas (kasseras) bland hushållsavfall.

9.2 Nålskyddet, spritsudd, bomullstussar, kompress och förpackningsmaterial kan kastas bland hushållsavfall.

Figur N

Ytterligare information om kassering

- Om du inte har en punkteringssäker avfallsbehållare för använda nålar hemma kan du använda en hushållsbehållare som:
  - är gjord av hårdplast,
  - kan stängas med ett tätslutande, punkteringssäker lock, utan att vassa föremål kan komma ut,
  - står rakt och stadigt under användning,
  - inte läcker, och
  - är korrekt märkt för att varna för riskavfall inne i behållaren.

När din punkteringssäkra avfallsbehållare för använda nålar är nästan full, ska du följa lokala riktlinjer för korrekt sätt att kassera din behållare för stickande och skärande avfall.
Kassera **inte** din punkteringssäkra avfallsbehållare för använda nålar bland hushållsavfall.
Återvinn **inte** din använda punkteringssäkra avfallsbehållare för använda nålar.

Om du har ytterligare frågor vänd dig till din vårdgivare för hjälp.