

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hulio 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje förfylld spruta innehåller 19,1 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Klar eller något opaliserande, färglös till svagt brunaktigt-gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Hulio i kombination med metotrexat är indicerat för behandling av aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos patienter från 2 års ålder som har svarat otillräckligt på en eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs). Hulio 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

Hulio 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).

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

Hulio 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.

Pediatrika patienter med Crohns sjukdom

Hulio är indicerat för behandling av måttlig till svår, aktiv Crohns sjukdom hos pediatrika patienter (från 6 års ålder) som inte har svarat på konventionell terapi inklusive primär nutritionsterapi och en

kortikosteroid och/eller en immunomodulerare eller som är intoleranta mot eller har kontraindikationer mot sådan behandling.

Pediatriiska patienter med uveit

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

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

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

Dosering

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit från 2 års ålder

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

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

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

Tillgänglig 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 Hulio för patienter under 2 år för denna indikation.

Hulio kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller beredningsformer beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Entesitrelaterad artrit

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

Tabell 2. Hulio dosering för patienter med entesitrelaterad artrit

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

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

Hulio kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller beredningsformer beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

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

Tabell 3. Hulio dosering för pediatrika patienter med plackpsoriasis

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

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

Om återinsättning av Hulio är motiverat ska ovanstående instruktioner om dosering och behandlingslängd följas.

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

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

Hulio kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller beredningsformer beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatrika patienter med Crohns sjukdom

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

Tabell 4. Hulio dosering för pediatrika 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	20 mg varannan vecka
≥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

Patienter som upplever ett otillräckligt terapivärde 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 bör tas under noggrant övervägande om patienten inte har svarat på behandlingen efter 12 veckor.

Det finns ingen relevant användning av Hulio hos barn som är yngre än 6 år för denna indikation.

Hulio kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller beredningsformer beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatrika patienter med uveit

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

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

Tabell 5. Hulio dosering för pediatrika patienter med uveit

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

När behandling med Hulio 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 Hulio hos barn <6 år (se avsnitt 5.2).

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

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

Hulio kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller beredningsformer beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Försämrad njur- och/eller leverfunktion

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

Administreringssätt

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

Hulio finns tillgänglig i andra styrkor och beredningsformer.

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 förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska namnet och tillverknings-satsnumret på det administrerade läkemedlet tydligt noteras i patientens journal.

Infektioner

Patienter som tar tumörnekrosfaktor (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 adalimumab. Eftersom eliminering av adalimumab kan ta upp till fyra månader, ska monitorering fortsätta under denna period.

Behandling med Hulio bör inte påbörjas hos patienter med pågående infektioner, inklusive kroniska eller lokaliserade infektioner tills 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 Hulio-behandling övervägas före behandlingen påbörjas (se *Andra opportunistiska infektioner*).

Patienter som utvecklar en ny infektion under tiden för behandling med adalimumab ska monitoreras noga och genomgå en fullständig diagnostisk utvärdering. Behandling med Hulio 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 man överväger att använda adalimumab till patienter som tidigare haft återkommande infektioner, eller som har bakomliggande tillstånd som kan göra patienterna mer infektionskänsliga, inklusive samtidig användning av immunosuppressiva läkemedel.

Allvarliga infektioner

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

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

Tuberkulos

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

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

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

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

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

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

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

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

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 Hulo.

Andra opportunistiska infektioner

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

Hos patienter som utvecklar tecken och symtom såsom feber, sjukdomskänsla, viktnedgång, svettning, hosta, dyspné och/eller lunginfiltrat eller annan allvarlig systemisk sjukdom med eller utan samtidig

chock ska en invasiv svampinfektion misstänkas och Huliobehandling ska snabbt avslutas. Diagnos och administrering av empirisk svampbehandling hos dessa patienter bör ske i samråd med en läkare med specialistkunskap om patienter med invasiva svampinfektioner.

Hepatit B reaktivering

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

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

Neurologiska händelser

Adalimumab och andra TNF-antagonister har i sällsynta fall associerats med nytt skov eller exacerbation av kliniska symtom och/eller radiografiska tecken på demyeliniserande sjukdom i centrala nervsystemet, inklusive multipel skleros och optisk neurit samt perifer demyeliniserande sjukdom, inklusive Guillain-Barré syndrom. Förskrivare ska vara försiktiga när användning av adalimumab övervägs till patienter med existerande eller nyligen debuterade symtom som överensstämmer med en diagnos på centrala eller perifera demyeliniserande tillstånd; att avbryta behandling med Hulio 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 Hulio-behandling startas och regelbundet under behandlingen för att utvärdera underliggande eller påbörjade centrala demyeliniserande tillstånd.

Allergiska reaktioner

Allvarliga allergiska reaktioner associerade med adalimumab var sällsynta i kliniska studier. Icke-allvarliga allergiska reaktioner relaterade till adalimumab var mindre vanliga i de kliniska studierna. Rapporter om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaxi, har rapporterats efter Hulio-administrering. Om en anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig allergisk reaktion skulle inträffa ska administreringen av Hulio 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- och 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 artritpatienter med långvarig, hög aktiv, inflammatorisk sjukdom, vilket komplicerar riskberäkningen. Med nuvarande kunskap kan man inte utesluta en möjlig risk för utveckling av lymfom, leukemi och andra maligna sjukdomar hos patienter som behandlas med en TNF-antagonist.

Maligniteter, vissa med dödlig utgång, har rapporterats bland barn, ungdomar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlats med TNF-antagonister (behandlingsstart $\leq$ 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-antagonist 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. Den potentiella risken med kombination av azatioprin eller merkaptopurin tillsammans med adalimumab ska nog övervägas. En risk för utvecklande av hepatospleniskt T-cellslymfom hos patienter som behandlas med Hulio kan inte uteslutas (se avsnitt 4.8).

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

Alla patienter och speciellt de patienter som har behandlats med betydande mängd immunosuppressiv behandling eller psoriasispatienter som behandlats med psoralen + ultraviolett ljus A (PUVA) ska undersökas för förekomsten av icke-melanom hudcancer före och under behandling med Hulio. 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 koloncancer (t.ex. patienter med långvarig ulcerös kolit eller primär skleroserande kolangit) eller som har dysplasi eller koloncancer i anamnesen bör undersökas regelbundet med avseende på dysplasi innan behandling och under hela sjukdomsförloppet. Denna undersökning bör omfatta koloskopi och biopsier enligt lokala rekommendationer.

Hematologiska reaktioner

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

Vaccinationer

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

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

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

Kronisk hjärtsvikt

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

Autoimmuna processer

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

Samtidig administrering av biologiska DMARDs eller TNF-antagonister

I kliniska studier sågs vid samtidig användning av anakinra och en annan TNF-antagonist, etanercept, allvarliga infektioner utan att man såg ökad klinisk fördel jämfört med 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 Hulio. Adalimumabs långa halveringstid ska tas i beaktande om ett kirurgiskt ingrepp planeras. En patient som fordrar kirurgi under pågående adalimumabbehandling bör övervakas noggrant för infektioner och lämpliga åtgärder ska vidtas. Det finns begränsad erfarenhet gällande säkerhet bland patienter som genomgår proteskirurgi under pågående adalimumabbehandling.

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 adalimumabbehandlade 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 med känd effekt

Sorbitol

Detta läkemedel innehåller sorbitol (E420). Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte använda detta läkemedel.

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Kombinationen av adalimumab och anakinra rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Kombinationen av adalimumab och abatacept rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

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 Huloio.

Graviditet

Prospektivt insamlade data från ett stort antal (cirka 2 100) graviditeter med exponering för adalimumab som resulterat i levande födsel med känt utfall, inklusive mer än 1 500 fall med exponering under första trimestern, tyder inte på en ökning i antalet nyfödda barn med missbildning.

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

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

Preklinisk data på fertilitetseffekter av adalimumab finns ej tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Adalimumab studerades hos 9 506 patienter i pivotala kontrollerade och öppna studier i upp till 60 månader eller längre. Dessa studier innefattade såväl reumatoid artrit-patienter med kort- och långvarig sjukdomshistoria, juvenil idiopatisk artrit-patienter (polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit) som patienter med axial spondylartrit (ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit (AS)), psoriasisartrit, Crohns sjukdom, ulcerös kolit, psoriasis, hidradenitis suppurativa och uveit. Pivotala kontrollerade studier innefattade 6 089 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 sinusit), reaktioner på injektionsstället (erytem, klåda, blödning, smärta eller svullnad), huvudvärk och muskuloskeletal smärta.

Allvarliga biverkningar har rapporterats för adalimumab. TNF-antagonister såsom Hulo påverkar immunsystemet och dess användning i kroppens försvar mot infektion och cancer. Dödliga och livshotande infektioner (inklusive sepsis, opportunistiska infektioner och Tbc), HBV-reakivering och olika maligniteter (inklusive leukemi, lymfom och hepatospleniskt T-cellslymfom (HSTCL)) har också rapporterats vid användning av adalimumab.

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

Pediatriisk population

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

Lista över biverkningar i tabellform

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

Tabell 6
Biverkningar

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), melanom**
	Sällsynt	Leukemi ¹⁾

Organklass	Frekvens	Biverkningar
	Ingen känd frekvens	Hepatospleniskt T-cell lymfom ¹⁾ , Merkel-cellscarcinom (neuroendokrin carcinom i huden) ¹⁾ , Kaposi sarkom
Blodet och lymfsystemet*	Mycket vanliga	Leukopeni (inklusive neutropeni och agranulocytos), anemi
	Vanliga	Leukocytos, trombocytopeni
	Mindre vanliga	Idiopatisk trombocytopen purpura
	Sällsynta	Pancytopeni
Immunsystemet*	Vanliga	Hypersensitivitet, allergier (inklusive säsongallergi)
	Mindre vanliga	Sarkoidos ¹⁾ , Vaskulit
	Sällsynta	Anafylaxi ¹⁾
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Förhöjda lipider
	Vanliga	Hypokalemi, förhöjda urinsyror, avvikande natrium i blod, hypokalcemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering
Psykiska störningar	Vanliga	Humörsvängningar (inklusive depression), ångest, 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-Barré syndrom) ¹⁾
Ögon	Vanliga	Synnedläggning, konjunktivit, blefarit, ögonsvullnad
	Mindre vanliga	Diplopi
Öron och balansorgan	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Dövhhet, tinnitus
Hjärtat*	Vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Hjärtinfarkt ¹⁾ , arytm, kronisk hjärtsvikt

Organklass	Frekvens	Biverkningar
	Sällsynta	Hjärtstillestånd
Blodkärl	Vanliga	Hypertension, rodnad, hematom
	Mindre vanliga	Aortaaneurysm, vaskulär artäroklusion, 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 leverenzzymer
	Mindre vanliga	Kolecystit och kolelitis, 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-Johnson syndrom ¹⁾ , angioödem ¹⁾ , kutan vaskulit ¹⁾ , lichenoida hudreaktioner ¹⁾
	Ingen känd frekvens	Förvärrande av dermatomyosit symptom ¹⁾
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta

Organklass	Frekvens	Biverkningar
	Vanliga	Muskelspasmer (inklusive förhöjt blodkreatininfosfokinas)
	Mindre vanliga	Rabdomyolys, Systemisk lupus erytematos
	Sällsynta	Lupus-liknande syndrom
Njurar och urinvägar	Vanliga	Försämrade njurfunktion, hematuri,
	Mindre vanliga	Nokturi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Erektile 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, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Försämrade läkning

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

** Inklusive öppna förlängningsstudier

¹⁾ Inklusive spontanrapporterad 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 medelxponeringstid 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.

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 adalimumabbehandlade 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 pediatrika patienter med en exponeringstid av 655,6 patientår i Hulio-studier hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit). Dessutom observerades inga maligniteter hos 192 pediatrika patienter med en exponering av 498,1 patientår under adalimumabstudier på pediatrika patienter med Crohns sjukdom. Inga maligniteter observerades hos 77 pediatrika patienter med en exponeringstid av 80,0 patientår i adalimumabstudier hos pediatrika patienter med kronisk plackpsoriasis. Inga maligniteter observerades hos 60 pediatrika patienter med en exponeringstid av 58,4 patientår i en adalimumabstudie på pediatrika patienter med uveit.

Under de kontrollerade delarna av de pivotala adalimumab -studierna hos vuxna som var minst 12 veckor långa hos patienter med måttlig till allvarligt aktiv reumatoid artrit, ankyloserande spondylit, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS, psoriasisartrit, psoriasis, hidradenitis suppurativa, Crohns sjukdom, ulcerös kolit och uveit sågs andra maligniteter än lymfom och icke-melanom hudcancer till en frekvens (95 % konfidensintervall) av 6,8 (4,4; 10,5) per 1 000 patientår hos 5 291 adalimumab-behandlade patienter, jämfört med frekvensen 6,3 (3,4; 11,8) per 1 000 patientår hos 3 444 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 1 000 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 adalimumabbehandlade 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 adalimumabbehandlade 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 6 427 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 1 000 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 spontant rapporterade maligniteter ungefär 2,7 per 1 000 patient behandlingsår. Den spontant 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 3 441 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 symptom 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 ökning $\geq 3 \times$ ULN hos 3,7 % av adalimumabbehandlade patienter och 1,6 % av kontrollbehandlade patienter.

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

I kontrollerade fas-3 prövningar med adalimumab hos patienter med Crohn's sjukdom och ulcerös kolit med en varierande kontrollperiod på mellan 4 och 52 veckor, så uppstod ALAT ökning $\geq 3 \times$ ULN hos 0,9 % av adalimumabbehandlade patienter och 0,9% av kontrollbehandlade patienter.

I fas-3 prövningen av adalimumab hos pediatrika patienter med Crohns sjukdom, som utvärderade effekt och säkerhet hos två kroppsviktsjusterade underhållsdoseringar, efter en kroppsviktsjusterad induktionsbehandling upp till 52 veckors behandling, så uppstod ALAT ökning $\geq 3 \times$ 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 ökning $\geq 3 \times$ ULN hos 1,8% av adalimumabbehandlade patienter och 1,8% av kontrollbehandlade patienter.

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

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 adalimumabbehandlade patienter respektive kontrollbehandlade patienter, uppstod ALAT-ökning $\geq 3 \times$ ULN hos 2,4 % av adalimumabbehandlade patienter och hos 2,4 % av kontrollbehandlade patienter.

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 leversviktssymptom 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 Överdoser

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

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

Verkningsmekanism

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

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

Farmakodynamisk effekt

Efter behandling med adalimumab observerar man hos patienter med reumatoid artrit en snabb sänkning i nivåerna av 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 hidradenitis suppurativa efter behandling med adalimumab. Hos patienter med Crohns sjukdom ses ett minskat antal celler som uttrycker inflammatoriska markörer i tjocktarmen inklusive en signifikant sänkning i uttrycket av TNF α . Endoskopistudier av tarmmukosa har visat på läkning hos adalimumab-behandlade patienter.

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxna med 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.

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

RA-studie II utvärderade 544 patienter som var ≥ 18 år gamla med måttlig- till högaktiv reumatoid artrit och inte hade svarat på minst ett sjukdomsmodifierande, anti-reumatiska läkemedel. Adalimumab i doserna 20 eller 40 mg injicerades subkutant varannan vecka med placebo alternerande veckor eller varje vecka i 26 veckor; placebo gavs varje vecka under samma tidsperiod. Inga andra sjukdomsmodifierande 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 Hulo varje vecka i 52 veckor. Den tredje gruppen fick 40 mg Hulo 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/metotrexat (MTX) administrerades varannan vecka i upp till 10 år.

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

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

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

ACR-svar

Andelen av de adalimumabbehandlade 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 7.

Tabell 7
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 effektkriterierna 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 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 adalimumabbehandlade patienterna statistiskt signifikant högre ACR 20 och 50 svar jämfört med placebo så tidigt som en till två veckor efter initieringen av behandlingen.

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

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

Svar	MTX n=257	Adalimumabn =274	Adalimumab/M TX 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 bibehålls ACR-svaren vid uppföljning i upp till 10 år. Av 542 patienter som randomiserades till adalimumab 40 mg varannan vecka, så fortsatte 170 patienter med adalimumab 40 mg varannan vecka i 10 år. Av dessa hade 154 patienter (90,6 %) ACR 20-svar; 127 patienter (74,7 %) ACR 50-svar; och 102 patienter (60,0 %) ACR 70-svar.

Vid vecka 52 hade 42,9 % av patienterna som fick kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat uppnått klinisk remission (DAS28 (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/metotrexat och som gick in i den öppna förlängningsstudien genomgick 171 patienter 10 års behandling med adalimumab. Bland dessa patienter rapporterades bibehållen klinisk remission vid 10 år hos 109 (63,7 %).

Radiografisk behandlingseffekt

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

I den öppna förlängningen av RA-studie III, upprätthålls minskningen i progressionshastigheten av strukturell förstörelse under 8-10 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 9
Genomsnittlig radiografisk förändring över 12 månader i RA-studie III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg varannan vecka	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (95 % konfidens intervall ^b)	p-värde
Total Sharp 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 10).

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

	MTX n=257 (95 % konfidensintervall)	Adalimumab n=274 (95 % konfidensintervall)	Adalimumab /MTX n=268 (95 % konfidensintervall)	p- värde ^a	p- värde ^b	p- värde ^c
Total Sharp Score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Erosion Score	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
JSN Score	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151
^a p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av metotrexat i monoterapi med adalimumab /metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test. ^b p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av adalimumab i monoterapi med adalimumab /metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test. ^c p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av adalimumab i monoterapi med metotrexat i monoterapi med hjälp av Mann-Whitney U test.						

Efter 52 och 104 veckors behandling var procentandelen patienter utan progress (förändring från baslinjen i modifierad Total Sharp Score <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 Hulo 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.

Vuxna patienter med plackpsoriasis

Hulos säkerhet och effekt studerades hos vuxna patienter med kronisk plackpsoriasis ($\geq 10\%$ body surface area (BSA) engagemang och 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- eller fotpsoriasis som var aktuella för systemisk behandling i en randomiserad dubbelblind 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 $\geq$ PASI 75 vid vecka 33 och som ursprungligen randomiserades till aktiv behandling i period A, rerandomiserades i period C till 40 mg adalimumab varannan vecka eller placebo i ytterligare 19 veckor. För alla behandlingsgrupper var medelvärdet på baslinjen PASI 18,9 och värdet på baslinjen för Physician Global Assessment (PGA) varierade från ”måttlig” (53% av de inkluderade patienterna) till ”svår” (41%) till ”mycket svår” (6%).

Psoriasis studie II (CHAMPION) jämförde säkerhet och effekt av adalimumab jämfört med metotrexat (MTX) och placebo hos 271 patienter. Patienter fick placebo eller en startdos av MTX 7,5 mg följt av dosökningar fram till vecka 12, upp till en maxdos på 25 mg eller en startdos på 80 mg adalimumab följt av 40 mg varannan vecka (påbörjas en vecka efter startdosen) i 16 veckor. Det finns inga data som jämför adalimumab och MTX efter 16 veckors behandling. Patienter som får MTX och som uppnådde ett $\geq$ PASI 50 svar vid vecka 8 och/eller 12 fick inga ytterligare doshöjningar. För alla behandlingsgrupper var 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 11 och 12).

Tabell 11
Ps Studie I (REVEAL) Effektnresultat 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 central justerad frekvens		
^b p<0,001, adalimumab jämfört med placebo		

Tabell 12
Ps studie II (CHAMPION) effektnresultat 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 methotrexate			
^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 adalimumabbehandling i 52 veckor i Psoriasis studie I och fortsatte med adalimumab i den öppna förlängningsstudien. Terapisvar med PASI 75 och PGA med värdena ”utläkt” eller ”minimal”, hos dessa patienter var 74,7 % respektive 59,0 % efter ytterligare 108 veckor av öppen behandling (totalt 160 veckor). I en analys där alla patienter som lämnade studien på grund av biverkningar eller brist på effekt, eller som dos-ökade, räknades som non-responders, var PASI 75-svar och PGA-värde ”utläkt” eller ”minimal” hos dessa patienter 69,6% respektive 55,7% efter ytterligare 108 veckor av öppen behandling (totalt 160 veckor).

Totalt 347 stabila responders deltog i en utsättnings- och återbehandlingsutvärdering i en öppen förlängningsstudie. Under utsättningsperioden kom symtom på psoriasis succesivt tillbaka med en

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

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

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

Psoriasis studie III (REACH) jämförde adalimumabs säkerhet och effekt med placebo hos 72 patienter med måttlig till svår kronisk plackpsoriasis och hand- och/eller fotpsoriasis. Patienterna fick placebo eller en startdos av adalimumab på 80 mg följt av 40 mg varannan vecka som påbörjades en vecka efter startdosen, i 16 veckor. Vid vecka 16 hade en större, statistiskt signifikant, grupp av patienter som fått adalimumab nått ett PGA-värde på "utläkt" eller "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 13). 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 13
Ps studie IV Effekresultat 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.

Crohns sjukdom hos vuxna

Säkerhet och effekt av adalimumab utvärderades hos över 1 500 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 Hulo 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 inte längre svarade eller som var intoleranta mot infliximab till att få antingen 160 mg Hulo vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2 eller placebo vid veckorna 0 och 2. De som primärt var non-responders exkluderades från studierna och därför utvärderades inte dessa patienter mer.

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 på 56 veckor. Patienter med klinisk respons (sänkning i CDAI ≥70) vid vecka 4 stratifierades och analyserades separat från de som inte hade svarat kliniskt vecka 4. Dosreduktion 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 observerades för 160/80 mg och 80/40 mg induktionsbehandlingar vid vecka 8 och biverkningar sågs mer frekvent hos 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 svarade kliniskt vid vecka 4 hade 48% tidigare exponerats för annan TNF-antagonist. Upprätthållande av remission och svarsfrekvenser visas i tabell 15. Kliniska remissionsresultat kvarstod relativt konstant oberoende av tidigare TNF-antagonistexponering.

Sjukdomsrelaterade sjukhusinläggningar och operationer minskade signifikant med adalimumab jämfört med placebo vid vecka 56.

Tabell 15
Längden på klinisk remission och svar
(% av patienter)

	Placebo	40 mg adalimumab varannan vecka	40 mg adalimumab 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 steroid-fri remission i ≥90 dagar ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

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

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

^a Av dem som får kortikosteroider vid baslinjen

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 visar att vissa patienter som inte har svarat vid vecka 4 har nytta av fortsatt underhållsbehandling till och med vecka 12. Behandling som fortsatte efter vecka 12 resulterade inte i signifikant fler svar (se avsnitt 4.2).

117/276 patienter från CD studie I och 272/777 patienter från CD studie II och III följdes under minst 3 år av öppen adalimumab-behandling. 88 respektive 189 patienter fortsatte att vara i klinisk remission. 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.

Uveit hos vuxna

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 med 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 16). Båda studierna demonstrerade en tidig och bibehållen effekt av adalimumab med avseende på frekvens av behandlingssvikt jämfört med placebo (se figur 1).

Tabell 16
Tid till behandlingssvikt i studierna UV I och UV II

Analys	N	Behandlingssvikt	Tid till	HR^a	CI 95%	P-värde^b
Behandling		N (%)	behandlingssvikt i		för HR^a	
			median (månader)			
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

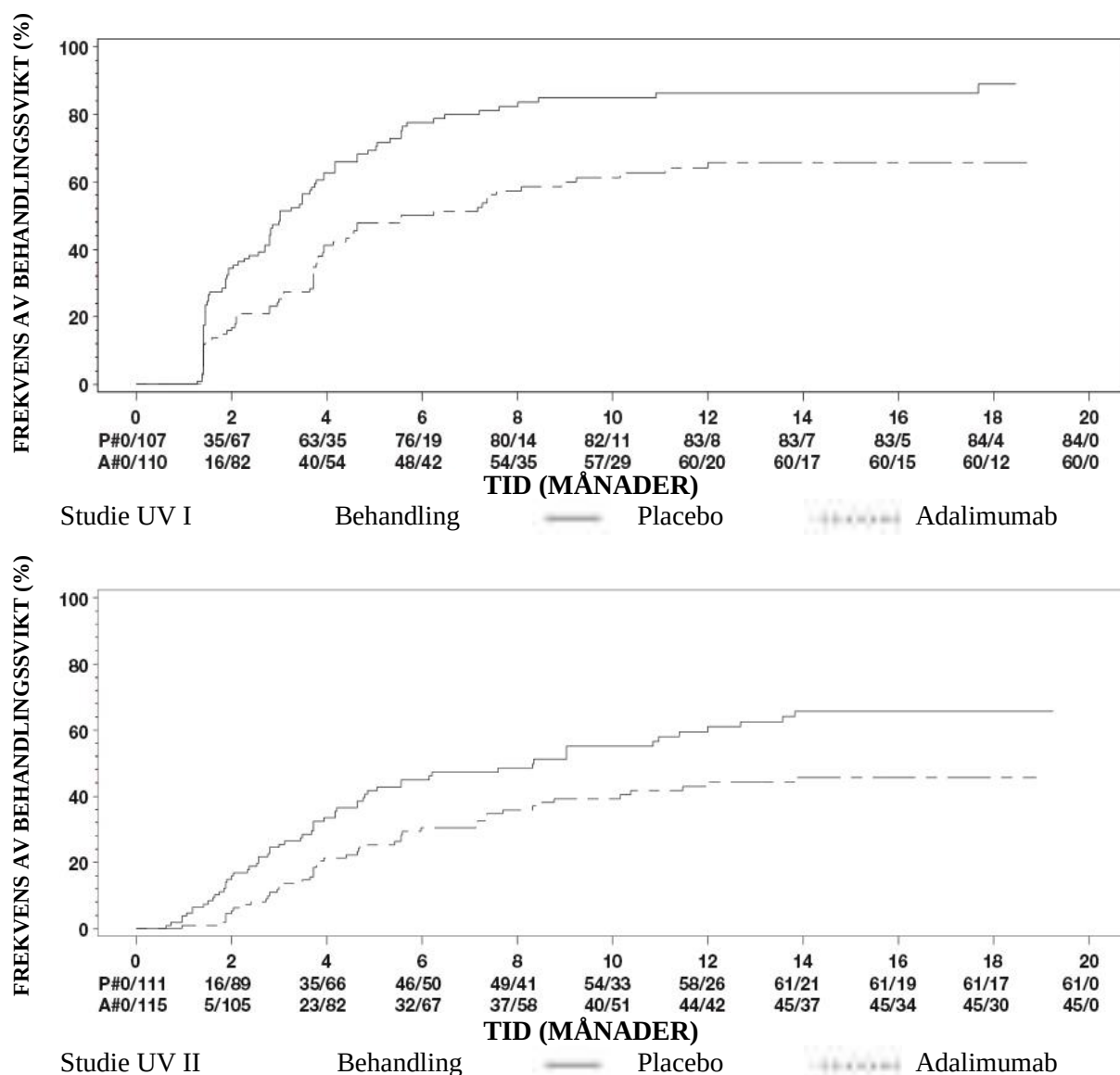
OBS: Behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I), eller vid eller efter vecka 2 (studie UV II) räknades som en incident. Bortfall på grund av andra skäl än behandlingssvikt censurerades vid tidpunkten då bortfallet skedde.

^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 $\leq 0,5+$, VH grad $\leq 0,5+$) med en samtidig steroiddos på $\leq 7,5$ mg per dag och 178 (66,2%) patienter hade en period med steroidfri lågaktiv sjukdom. BCVA förbättrades eller upprätthölls (< 5 bokstävers försämring) i 88,6% av ögonen vid vecka 78. Data efter vecka 78 överensstämde generellt med dessa resultat men antalet deltagande patienter sjönk efter denna tidpunkt. Sammantaget, av de

patienter som avbröt studien, var 18% på grund av biverkningar och 8% på grund av otillräckligt svar på adalimumabbehandlingen.

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

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.

Eftersom immunogenicitetsanalyser är produktspecifika, är en jämförelse med antikroppsförekomst från andra produkter inte tillämplig.

Pediatrik 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).

p-JIA-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, inledande fasen (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 gruppen ”inte MTX-behandling” var antingen naiva till eller hade slutat använda MTX minst två veckor före administrering av adalimumab i studien. Patienterna kvarstod på stabila doser med icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) och/eller prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eller maximalt 10 mg/dag). I OL LI fasen fick alla patienter 24 mg/m² upp till maximalt 40 mg adalimumab varannan vecka under 16 veckor. Fördelning av patienter i ålder och minimum, median och maximum doser som administrerades under OL LI fasen presenteras i tabell 17.

Tabell 17
Fördelning av patienter över ålder och administrerad adalimumab dos under OL LI fasen

Åldersgrupp	Antal patienter vid baslinjen (%)	Minimum, median och maximum dos
4 till 7 år	31 (18,1)	10, 20 och 25 mg
8 till 12 år	71 (41,5)	20, 25 och 40 mg
13 till 17 år	69 (40,4)	25, 40 och 40 mg

Patienter som uppvisade ett pediatrikt ACR 30 respons vid vecka 16, kvalificerades till att randomiseras in i den dubbelblinda (DB) fasen och fick antingen adalimumab 24 mg/m² upp till maximalt 40 mg, eller placebo varannan vecka under ytterligare 32 veckor eller tills

sjukdomsförsämring inträffade. Kriterier för sjukdomsförsämring definierades som en försämring av $\geq 30\%$ från baslinjen hos ≥ 3 av de 6 kriterierna för pediatrik ACR respons, ≥ 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 18
Ped ACR 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	Hulio / MTX (N = 38)	Placebo / MTX (N = 37)	Hulio (N = 30)	Placebo (N = 28)
Sjukdomsförsämring vid slutet av 32 veckor ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Mediantid till sjukdomsförsämring	>32 veckor	20 veckor	>32 veckor	14 veckor
^a Ped ACR 30/50/70 respons vecka 48 var signifikant högre än de placebobehandlade patienterna				
^b p = 0,015				
^c p = 0,031				

Bland de som svarade på behandlingen vecka 16 (n=144), kvarstod de pediatrika ACR-svaren (ACR 30/50/70/90) i upp till sex år i OLE fasen hos patienter som fick Hulio 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).

p-JIA II

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

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

Entesitrelaterad artrit

Säkerhet och effekt av adalimumab utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind studie hos 46 pediatrika patienter (6-17 år) med måttlig entesitrelaterad artrit. Patienter randomiserades till

att antigen få 24 mg/m² kroppsytta av Hulio upp till maximalt 40 mg, eller placebo, varannan vecka i 12 veckor. Den dubbelblindade perioden följdes av en öppen period där patienter fick 24 mg/m² kroppsytta av Hulio upp till maximalt 40 mg varannan vecka subkutant i upp till ytterligare 192 veckor. Primär 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 placebogrupper. Förbättring i antalet aktiva leder med artrit bibehölls under den öppna perioden till och med vecka 156 för de 26 av 31 (84 %) patienter i adalimumab -gruppen som stannade kvar i studien. Även om det inte var statistiskt signifikant, visade majoriteten av patienterna klinisk förbättring i sekundära endpoints såsom antalet entesititer, antalet ömma leder, antalet svullna leder, pediatrik ACR 50-svar och pediatrik ACR 70-svar.

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

Effekten hos adalimumab utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad studie med 114 pediatrika patienter från 4 års ålder med svår kronisk plackpsoriasis (definierad som Physician's Global Assessment (PGA) ≥ 4 eller $> 20\%$ BSA-engagemang eller $> 10\%$ BSA-engagemang med mycket tjocka lesioner eller Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 20 eller ≥ 10 med kliniskt relevant involvering av ansiktet, genitalierna eller händer/fötter) som inte kontrollerats tillfredsställande 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 19
Effektergebnat för pediatrika patienter med plackpsoriasis vid vecka 16

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

^a MTX = metotrexat

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

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

För patienter som uppnådde PASI 75 och PGA "utläkt" eller "minimal" stoppades behandlingen i upp till 36 veckor och patienterna monitorerades för sjukdomsåterfall (definierat som 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.

Pediatrika patienter med Crohns sjukdom

Adalimumab utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind klinisk prövning utformad för att utvärdera effekt och säkerhet av induktions- och underhållsbehandling med doser beroende av kroppsvikt (<40 kg eller ≥ 40 kg) hos 192 pediatrika patienter i åldern mellan 6 och 17 år med måttlig till svår Crohns sjukdom (CD) definierad som Pediatrik Crohns sjukdoms Aktivitetsindex (PCDAI)

score >30. Patienter skulle ha fallerat på konventionell behandlingsterapi (inklusive en kortikosteroid och/eller en immunmodulator) för CD. Patienter kunde också ha slutat svara eller varit intoleranta mot infliximab.

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

Vid vecka 4 randomiserades patienterna 1:1 baserat på sin kroppsvikt vid denna tidpunkt till underhållsbehandling, antingen i lågdos eller standarddos, som visas i tabell 20.

Tabell 20 Underhållsbehandling		
Patient vikt	Lågdos	Standard dos
<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 21. Diskontinuering av kortikosteroider eller immunomodulatorer presenteras i tabell 22.

Tabell 21 Pediatrik 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 22 Pediatrik CD studie Diskontinuering av kortikosteroider eller immunomodulerare och fistelremission			
	Standarddos 40/20 mg varannan vecka	Lågdos 20/10 mg varannan vecka	P-värde¹
Diskontinuering kortikosteroider	N= 33	N=38	
Vecka 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Vecka 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Diskontinuering av immunomodulerare²	N=60	N=57	
Vecka 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistelremission³	N=15	N=21	
Vecka 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Vecka 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p-värde för standarddos jämfört med lågdos.

² 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 besök efter baslinjen.

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 pediatrika CD-studien fortsatte in i en oblandad 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.

Pediatrika patienter med uveit

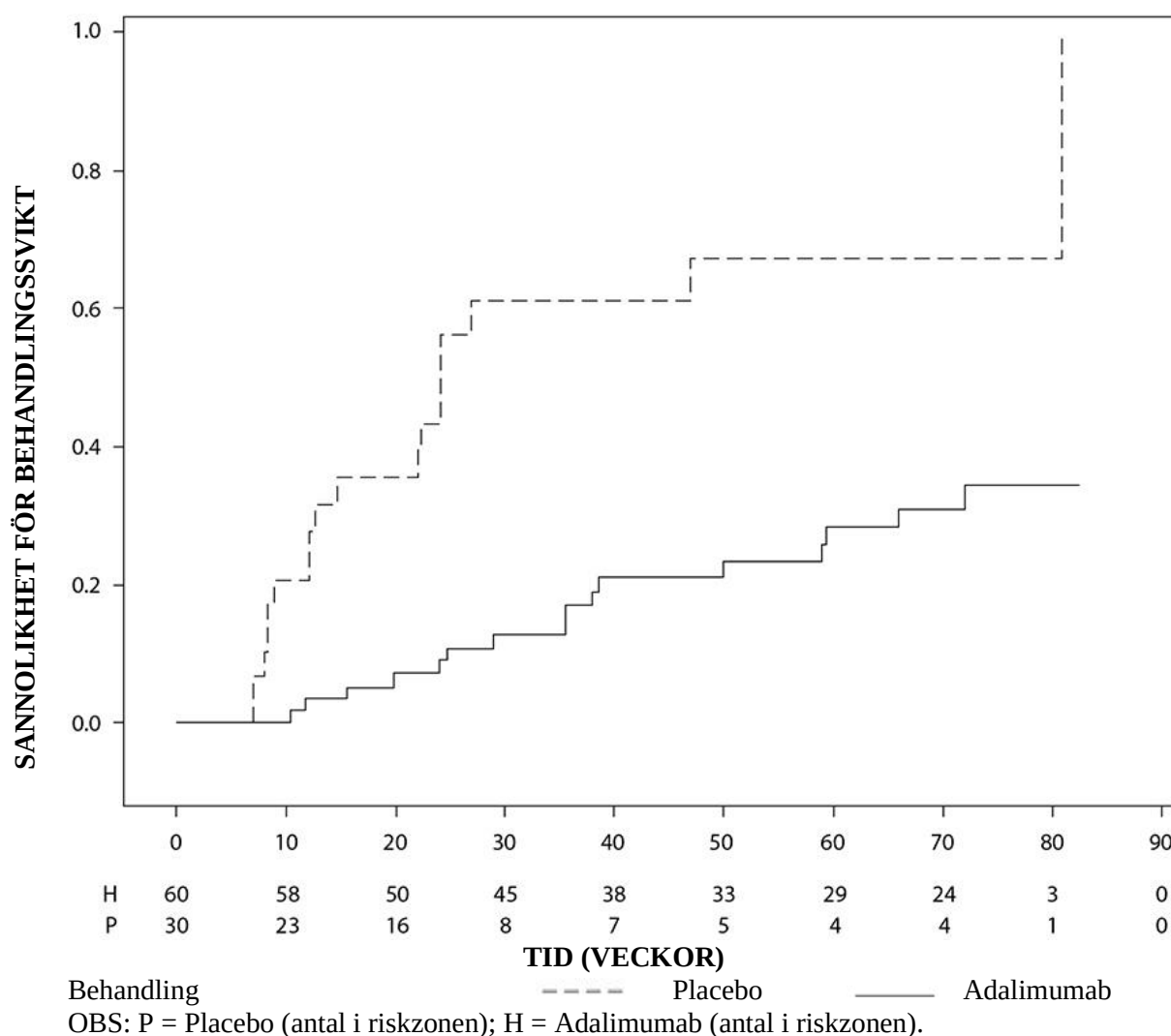
Adalimumabs säkerhet och effekt utvärderades i en randomiserad, dubbelmaskerad, kontrollerad studie med 90 pediatrika patienter från 2 till < 18 års ålder med aktiv JIA-associerad icke-infektiös främre uveit och som inte svarat på minst 12 veckors behandling med metotrexat. Patienterna fick antingen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

Den primära endpointen var ”tid till behandlingssvikt”. Kriterierna för behandlingssvikt var försämring eller fortsatt oförbättrad okulär inflammation, delvis förbättring med utveckling av bibehållen okulär komorbiditet eller försämring av okulär komorbiditet, ej tillåten användning av samtidig medicinering och behandlingsuppehåll under en längre period.

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 hazardkvoten ($HR = 0,25$ [95 % CI: 0,12; 0,49]).

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



5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption och distribution

Efter administrering av 24 mg/m² 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/m², var medelvärdet för dalkoncentrationerna av adalimumab i serum vid steady-state 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) utan samtidig behandling med metotrexat och 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) med samtidig användning av metotrexat.

Efter administrering av 24 mg/m² (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 administrering av 0,8 mg/kg (maximalt 40 mg) subkutant varannan vecka till pediatrika patienter med kronisk plackpsoriasis var medelvärde $\pm$ SD för dalkoncentrationen av adalimumab vid steady state cirka $7,4 \pm 5,8$ $\mu\text{g/mL}$ (79% CV).

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

För patienter som stod kvar på sin randomiseringsbehandling var dal-medelvärde ($\pm$ SD) för adalimumab vid vecka 52 $9,5 \pm 5,6$ $\mu\text{g/mL}$ för standarddosgruppen och $3,5 \pm 2,2$ $\mu\text{g/mL}$ 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 ($\pm$ SD) av adalimumab vid vecka 52; $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/mL}$ (40/20 mg, varje vecka) och $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/mL}$ (20/10 mg, varje vecka).

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

Exponerings-responsförhållande hos pediatrika patienter

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

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

Vuxna

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 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 ($\sim$ 40 mg) varierade clearance från 11 till 15 ml/timme, distributionsvolymen (V_{ss}) varierade mellan 5 till 6 liter och medelvärde för terminal halveringstid var cirka 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 medelvärde för de lägsta steady-state medelkoncentrationerna ca 5 $\mu\text{g/mL}$ (utan samtidig metotrexat) och 8 till 9 $\mu\text{g/mL}$ (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 varje vecka.

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

Hos patienter med Crohns sjukdom ger laddningsdosen 80 mg adalimumab vecka 0 följt av 40 mg adalimumab vecka 2 en lägsta serumkoncentration av adalimumab på ca 5,5 µg/ml under induktionsperioden. En laddningsdos på 160 mg adalimumab vecka 0 följt av 80 mg adalimumab vecka 2 ger en lägsta serumkoncentration av adalimumab på ca 12 µg/ml under induktionsperioden. Medelvärde för de lägsta steady-state nivåerna på ca 7 µg/ml observerades hos patienter med Crohns sjukdom som fick en underhållsdos på 40 mg adalimumab varannan vecka.

Hos vuxna patienter med uveit resulterade en laddningsdos på 80 mg adalimumab vecka 0 följt av 40 mg adalimumab varannan vecka från vecka 1 i ett medelvärde av steady-state-koncentrationer på ca 8 till 10 µg/ml.

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

Eliminering

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

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Adalimumab har inte studerats hos denna patientpopulation.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mononatriumglutamat
Sorbitol (E420)
Metionin
Polysorbat 80
Saltsyra (för pH justering)
Vatten för injektionsvätskor

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 Huloioförfylld spruta kan förvaras vid rumstemperatur upp till högst 25°C under en period upp till 8 veckor. Sprutan måste skyddas från ljus och kasseras om den ej används inom 8-veckorsperioden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Hulio 20 mg injektionsvätska i förfylld spruta med ett automatiskt nålskydd. Sprutan är tillverkad av cykloolefinpolymerplast med en propp (klorobutylgummi) och nål (rostfritt stål) med nålskydd (butyl/dien blandpolymer och polypropen).

Förpackningar;

- 1 förfylld spruta
- 2 förfyllda sprutor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irland
D13 R20R

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1319/009
EU/1/18/1319/010

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 17 september 2018
Datum för den senaste förnyelsen: 3 augusti 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hulio 40 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 0,8 ml endos innehåller 40 mg adalimumab.

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

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller 38,2 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Klar eller något opaliserande, färglös till svagt brunaktigt-gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Hulio i kombination med metotrexat är indicerat för behandling av aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, hos patienter från 2 års ålder som har svarat otillräckligt på en eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs). Hulio 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

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

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

Hulio 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.

Ungdomar med hidradenitis suppurativa

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

Pediatriiska patienter med Crohns sjukdom

Hulio är indicerat för behandling av måttlig till svår, aktiv Crohns sjukdom hos pediatriiska 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.

Pediatriiska patienter med ulcerös kolit

Hulio är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv ulcerös kolit hos pediatriiska 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.

Pediatriiska patienter med uveit

Hulio är indicerat för behandling av pediatriisk 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 administreringsätt

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

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

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

Dosering

Pediatriisk population

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit från 2 års ålder

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

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

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

Tillgänglig 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.

Hulio kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller beredningsformer beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Entesitrelaterad artrit

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

Tabell 2. Hulio dosering för patienter med entesitrelaterad artrit

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

Adalimumab har inte studerats hos patienter med entesitrelaterad artrit yngre än 6 år. Hulio kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller beredningsformer beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

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

Tabell 3. Hulio dosering för pediatrika patienter med plackpsoriasis

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

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

Om återinsättning av Hulio är motiverat ska ovanstående dosering och behandlingstid följas.

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

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

Hulio kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller beredningsformer beroende på det individuella behandlingsbehovet.

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

Det finns inga kliniska studier med adalimumab hos ungdomar med HS.

Doseringen av adalimumab hos dessa patienter har bestämts genom farmakokinetisk modellering och simulering (se avsnitt 5.2).

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

Hos ungdomar med ett otillräckligt svar på Hulio 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 Hulio. Det rekommenderas att patienten dagligen använder en topikal antiseptisk lösning på sina HS-lesioner under behandling med Hulio.

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

Om behandlingen avbryts kan Hulio återinsättas vid behov.

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

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

Hulio kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller beredningsformer beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatrika patienter med Crohns sjukdom

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

Tabell 4. Hulio dosering för pediatrika patienter med Crohns sjukdom

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

De patienter som uppvisar ett otillräckligt terapivard 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 ej svarar efter 12 veckor.

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

Hulio kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller beredningsformer beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatrika patienter med ulcerös kolit

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

Tabell 5. Hulio dosering för pediatrika 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

* Pediatrika patienter som fyller 18 år medan de står på Hulio 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 Hulio för barn under 6 år för denna indikation.

Hulio kan finnas tillgängligt i olika styrkor och/eller beredningsformer beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatrika patienter med uveit

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

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

Tabell 6. Hulio dosering för pediatrika patienter med uveit

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

När behandling med Hulio 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 Hulio hos barn < 6 år (se avsnitt 5.2).

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

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

Hulio kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller beredningsformer beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Försämrad njur- och/eller leverfunktion

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

Administreringssätt

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

En 40 mg injektionspenna och en 40 mg förfylld spruta finns också tillgängliga för patienter för administrering av en hel 40 mg dos.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska namnet och tillverkningsnumret på det administrerade läkemedlet tydligt noteras i patientens journal.

Infektioner

Patienter som tar tumörnekrosfaktor (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 adalimumab. Eftersom eliminering av adalimumab kan ta upp till fyra månader, ska monitorering fortsätta under denna period.

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

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

Allvarliga infektioner

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

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

Tuberkulos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Andra opportunistiska infektioner

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

Hos patienter som utvecklar tecken och symtom såsom feber, sjukdomskänsla, viktnedgång, svettning, hosta, dyspné och/eller lunginfiltrat eller andra allvarliga systemiska symtom med eller utan samtidig chock ska en invasiv svampinfektion misstänkas och Hulobehandling ska snabbt avslutas. Diagnos och administrering av empirisk svampbehandling hos dessa patienter bör ske i samråd med en läkare med specialistkunskap om patienter med invasiva svampinfektioner.

Hepatit B reaktivering

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

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

Neurologiska händelser

Adalimumab och andra TNF-antagonister har i sällsynta fall associerats med nytt skov eller exacerbation av kliniska symtom och/eller radiografiska tecken på demyeliniserande sjukdom i centrala nervsystemet, inklusive multipel skleros och optisk neurit samt perifer demyeliniserande sjukdom, inklusive Guillain-Barré syndrom. Förskrivare ska vara försiktiga när användning av adalimumab övervägs till patienter med existerande eller nyligen debuterade symtom som överensstämmer med en diagnos på centrala eller perifera demyeliniserande tillstånd; att avbryta behandling med Hulio 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 Hulio-behandling startas och regelbundet under behandlingen för att utvärdera underliggande eller påbörjade centrala demyeliniserande tillstånd.

Allergiska reaktioner

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

Immunosuppression

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

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

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

Maligniteter, vissa med dödlig utgång, har rapporterats bland barn, ungdomar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlats med TNF-antagonister (behandlingsstart $\leq$ 18 års ålder), inklusive adalimumab efter marknadsföring. Ungefär hälften av fallen var lymfom. De andra fallen

representerade olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter vanligtvis associerade med immunosuppression. En risk för utvecklande av maligniteter hos barn och ungdomar behandlade med TNF- antagonist 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. Den potentiella risken med kombination av azatioprin eller merkaptopurin tillsammans med adalimumab ska noga övervägas. En risk för utvecklande av hepatospleniskt T-cellslymfom hos patienter som behandlas med Hulio kan inte uteslutas (se avsnitt 4.8).

Inga studier har gjorts som inkluderar patienter med en historik av malignitet eller hos de som fortsätter med behandling efter utvecklande av malignitet. Således ska ytterligare försiktighet iakttas då man överväger adalimumabbehandling 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 psoralen + ultraviolett ljus A (PUVA) ska undersökas för förekomsten av icke-melanom hudcancer före och under behandling med Hulio. 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 och halsen, hos de infliximab-behandlade patienterna än hos kontrollpatienterna. Alla patienterna hade en historik av storrökning. Användning av någon TNF-antagonist hos KOL-patienter ska därför ske med försiktighet, liksom användning hos patienter som beroende på storrökning har en ökad risk för malignitet.

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

Hematologiska reaktioner

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

Vaccinationer

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

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

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

Kronisk hjärtsvikt

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

Autoimmuna processer

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

Samtidig administrering av andra biologiska DMARDs eller TNF-antagonister

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

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

Kirurgi

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

Tunntarmsobstruktioner

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

Äldre

Frekvensen av allvarliga infektioner var högre hos de adalimumabbehandlade 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 med känd effekt

Sorbitol

Detta läkemedel innehåller sorbitol (E420). Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte använda detta läkemedel.

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Kombinationen av Hulio och anakinra rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Kombinationen av Hulio och abatacept rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

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 Hulio.

Graviditet

Prospektivt insamlad data från ett stort antal (cirka 2 100) graviditeter med exponering för adalimumab som resulterat i levande födsel med känt utfall, inklusive mer än 1 500 fall med exponering under första trimestern, tyder inte på en ökning i antalet nyfödda barn med missbildning.

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

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

Preklinisk data på fertilitetseffekter av adalimumab finns ej tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Adalimumab studerades hos 9 506 patienter i pivotala kontrollerade och öppna studier i upp till 60 månader eller längre. Dessa studier innefattade såväl reumatoid artrit-patienter med kort- och långvarig sjukdomshistoria, juvenil idiopatisk artrit-patienter (polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit) som patienter med axial spondylartrit (ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit (AS)), psoriasisartrit, Crohns sjukdom, ulcerös kolit, psoriasis, hidradenitis suppurativa och uveit. Pivotala kontrollerade studier innefattade 6 089 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-reakivering och olika maligniteter (inklusive leukemi, lymfom och hepatospleniskt T-cellslymfom (HSTCL)) har också rapporterats vid användning av adalimumab.

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

Pediatrisk population

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

Lista över biverkningar i tabellform

Följande lista med biverkningar är baserad på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenheter efter marknadsföring och visas i tabell 7 nedan, uppdelade i organklasser och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $\leq 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($> 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig 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, celluliter, impetigo, nekrotiserande fasciit och herpes zoster), öroninfektioner, oral infektioner (inklusive herpes simplex, oral herpes och tandinfektioner), infektioner i reproduktionsorganen (inklusive vulvovaginal mykotisk infektion), urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit), svampinfektioner, ledinfektioner
	Mindre vanliga	Neurologiska infektioner (inklusive viral meningit), opportunistiska infektioner och tuberkulos (inklusive koccidioidomykos, histoplasmos och mykobakterium avium komplex infektion), bakterieinfektion, ögoninfektion, divertikulit ¹⁾
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)*	Vanliga	Hudcancer exklusive melanom (inklusive basalcellcarcinom och skivepitelcancer), benign neoplasm
	Mindre vanliga	Lymfom**, solid organneoplasm (inklusive bröstcancer, lungneoplasm och tyroidea neoplasm), melanom**
	Sällsynt	Leukemi ¹⁾
	Ingen känd frekvens	Hepatospleniskt T-cellslymfom ¹⁾ , Merkel-cellscarcinom (neuroendokrin carcinom i huden) ¹⁾ , Kaposi sarkom

Organklass	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet*	Mycket vanliga	Leukopeni (inklusive neutropeni och agranulocytos), anemi
	Vanliga	Leukocytos, trombocytopeni
	Mindre vanliga	Idiopatisk trombotisk purpura
	Sällsynta	Pancytopeni
Immunsystemet*	Vanliga	Hypersensitivitet, allergier (inklusive säsongallergi)
	Mindre vanliga	Sarkoidos ¹⁾ , vaskulit
	Sällsynta	Anafylaxi ¹⁾
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Förhöjda lipider
	Vanliga	Hypokalemi, förhöjda urinsyror, avvikande natrium i blod, hypokalcemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering
Psykiska störningar	Vanliga	Humörsvängningar (inklusive depression), ångest, 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-Barré syndrom) ¹⁾
Ögon	Vanliga	Synnedstättning, konjunktivit, blefarit, ögonsvullnad

Organklass	Frekvens	Biverkningar
	Mindre vanliga	Diplopi
Öron och balansorgan	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Dövhhet, tinnitus
Hjärtat*	Vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Hjärtinfarkt ¹⁾ , arytmi, kronisk hjärtsvikt
	Sällsynta	Hjärtstillestånd
Blodkärl	Vanliga	Hypertension, rodnad, hematom
	Mindre vanliga	Aortaaneurysm, vaskulär artäroklusion, tromboflebit
Andningsvägar, 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 leverenzzymer
	Mindre vanliga	Kolecystit och kolelitis, leversteatos, förhöjt bilirubin

Organklass	Frekvens	Biverkningar
	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-Johnson 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 blodkreatininfosfokinas)
	Mindre vanliga	Rabdomyolys, Systemisk lupus erytematos
	Sällsynta	Lupus-liknande syndrom ¹⁾
Njurar och urinvägar	Vanliga	Försämrad njurfunktion, hematuri,
	Mindre vanliga	Nokturi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Erektill dysfunktion

Organklass	Frekvens	Biverkningar
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, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Försämrad läkning

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

** Inklusive öppna förlängningsstudier

¹⁾ Inklusive spontanrapporterad data

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 medeleksponeringstid 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 adalimumabbehandlade 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 adalimumabbehandlade 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 pediatrika patienter med en exponeringstid av 655,6 patientår i adalimumabstudier hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit). Dock observerades inga maligniteter hos 192 pediatrika patienter med en exponering av 498,1 patientår under adalimumabstudier på pediatrika patienter med Crohns sjukdom. Inga maligniteter observerades hos 77 pediatrika patienter med en exponeringstid av 80,0 patientår i adalimumabstudier hos pediatrika patienter med kronisk plackpsoriasis. Inga maligniteter observerades hos 93 pediatrika patienter med en exponeringstid av 65,3 patientår i en adalimumabstudie hos pediatrika patienter med ulcerös kolit. Inga maligniteter observerades hos 60 pediatrika patienter med en exponeringstid av 58,4 patientår i en adalimumabstudie på pediatrika patienter med uveit.

Under de kontrollerade delarna av de pivotala adalimumabstudierna hos vuxna som var minst 12 veckor långa hos patienter med måttlig till allvarligt aktiv reumatoid artrit, ankyloserande spondylit, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS, psoriasisartrit, psoriasis, hidradenitis suppurativa, Crohns sjukdom, ulcerös kolit och uveit sågs andra maligniteter än lymfom och icke-melanom hudcancer till en frekvens (95% konfidensintervall) av 6,8 (4,4; 10,5) per 1 000 patientår hos 5 291 adalimumabbehandlade patienter, jämfört med frekvensen 6,3 (3,4; 11,8) per 1 000 patientår hos 3 444 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 1 000 patientår hos adalimumabbehandlade 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 adalimumabbehandlade 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 adalimumabbehandlade 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 6 427 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 1 000 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 spontant rapporterade maligniteter ungefär 2,7 per 1 000 patient behandlingsår. Den spontant 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 3 441 patienter som behandlades med adalimumab i alla reumatoid artrit och psoriasisartrit studierna utvecklade ett lupusliknande syndrom. Patienterna förbättrades efter att behandlingen avbrutits. Inga patienter utvecklade lupusnefrit eller fick symtom från CNS.

Lever och gallvägar

I kontrollerade fas-3 prövningar med adalimumab hos patienter med reumatoid artrit och psoriasisartrit med en kontrollperiod mellan 4 till 104 veckor så uppstod ALAT ökning $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 3,7% av adalimumabbehandlade 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 ökning $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 6,1% av adalimumabbehandlade patienter och 1,3% av kontroll-behandlade patienter. De flesta ALAT ökning uppstod vid samtidig användning av metotrexat. Ingen ALAT ökning $\geq 3 \times \text{ULN}$ uppstod i fas-3 prövningar med adalimumab hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 2 till < 4 år.

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

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

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

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

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

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

I den kontrollerade fas 3-prövningen av adalimumab hos pediatrika 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 leverrubbingar 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 Överdoser

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

Hulio 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 CRP, SR och serumcytokiner (IL-6) jämfört med utgångsvärdet. Serumnivåerna av matrix metalloproteinaser (MMP-1 och MMP-3) som initierar de processer som ligger bakom broskdestruktionen sjunker också efter administration av adalimumab. Patienter som behandlas med adalimumab erfar oftast en förbättring i hematologiska tecken på kronisk inflammation.

En snabb sänkning av CRP-nivåer observerades även hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, Crohns sjukdom, ulcerös kolit och hidradenitis suppurativa efter behandling med

adalimumab. Hos patienter med Crohns sjukdom ses ett minskat antal celler som uttrycker inflammatoriska markörer i tjocktarmen inklusive en signifikant sänkning i uttrycket av TNF α . Endoskopistudier av tarmmukosa har visat på läkning hos adalimumab-behandlade patienter.

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxna med 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.

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

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

RA-studie III utvärderade 619 patienter som var ≥ 18 år gamla med måttlig- till högaktiv reumatoid artrit, och som hade ett otillräckligt svar på metotrexat vid doser 12,5–25 mg, eller som har varit intoleranta mot 10 mg metotrexat varje vecka. Det fanns tre grupper i denna studie. Den första fick placebo injektioner varje vecka i 52 veckor. Den andra fick 20 mg adalimumab varje vecka i 52 veckor. Den tredje gruppen fick 40 mg adalimumab varannan vecka med placebo alternerande veckor. Vid avslut av de första 52 veckorna, togs 457 patienter in i en öppen förlängningsfas i vilken 40 mg adalimumab/metotrexat (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 gultsalter. Patienterna randomiserades till 40 mg adalimumab eller placebo varannan vecka i 24 veckor.

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

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

ACR-svar

Andelen av de adalimumabbehandlade patienterna som uppnådde ACR 20, 50 och 70 effekt var likartad i RA-studierna I, II och III. Resultaten från 40 mg varannan vecka-studierna är summerade i tabell 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 varje vecka under 10 år. Av dessa så hade 64 patienter (79,0%) ett ACR 20 svar; 56 patienter (69,1%) ACR 50 svar och 43 patienter (53,1%) ett ACR 70 svar.

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

I RA-studierna I–IV uppnådde de adalimumabbehandlade 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/metotrexat och som gick in i den öppna förlängningsstudien genomgick 171 patienter 10 års behandling med adalimumab. Bland dessa patienter rapporterades bibehållen klinisk remission vid 10 år hos 109 (63,7%).

Radiografisk behandlingseffekt

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

Tabell 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

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%, p<0,002 respektive 44,5%, p<0,001).

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

Livskvalitet och fysisk funktion

Hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion bedömdes med hjälp av invaliditetsindexet Health Assessment Questionnaire (HAQ) i de fyra ursprungliga, adekvata och välkontrollerade studierna och

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

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

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

Vuxna patienter med plackpsoriasis

Adalimumabs säkerhet och effekt studerades hos vuxna patienter med kronisk plackpsoriasis ($\geq 10\%$ body surface area (BSA) engagemang och 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- eller fotpsoriasis som var aktuella för systemisk behandling i en randomiserad dubbelblind 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 på 80 mg följt av 40 mg varannan vecka som påbörjades en vecka efter startdosen. Efter 16 veckors behandling fick de patienter som uppnådde minst PASI 75 (förbättring av PASI med minst 75% jämfört med baslinje/utgångsvärdet), gå in i period B och fick ”öppen label/behandling” med 40 mg adalimumab varannan vecka. Patienter som bibehöll $\geq$ PASI 75 vid vecka 33 och som ursprungligen randomiserades till aktiv behandling i Period A, rerandomiserades i period C till 40 mg adalimumab varannan vecka eller placebo i ytterligare 19 veckor. För alla behandlingsgrupper var medelvärde på baslinjen PASI 18,9 och värdet på baslinjen för Physician Global Assessment (PGA) varierade från ”måttlig” (53% av de inkluderade patienterna) till ”svår” (41%) till ”mycket svår” (6%).

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

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

I Psoriasis studie I och II var en primär endpoint andelen patienter som uppnådde ett PASI 75 svar från baslinje vid vecka 16 (se tabell 12 och 13).

Tabell 12. Ps Studie I (REVEAL) Effektnresultat 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 PASI 75 beräknades som en central justerad frekvens

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

Tabell 13. Ps studie II (CHAMPION) effektnresultat 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 5 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 adalimumabbehandling i 52 veckor i Psoriasis studie I och fortsatte med adalimumab i den öppna förlängningsstudien. Terapisvar med PASI 75 och PGA med värdena "utläkt" eller "minimal", hos dessa patienter var 74,7% respektive 59,0% efter ytterligare 108 veckor av öppen behandling (totalt 160 veckor). I en analys där alla patienter som lämnade studien på grund av biverkningar eller brist på effekt, eller som dos-ökade, räknades som non-responders, var PASI 75-svar och PGA-värde "utläkt" eller "minimal" hos dessa patienter 69,6% respektive 55,7% efter ytterligare 108 veckor av öppen behandling (totalt 160 veckor).

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

utsättningsperioden.) Biverkningsprofilen under återbehandling liknade den som sågs innan utsättandet.

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

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

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

Psoriasis studie IV jämförde effekt och säkerhet av adalimumab jämfört med placebo hos 217 vuxna patienter med måttlig till svår nagelpsoriasis. Patienterna fick en startdos på 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 adalimumabbehandling 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 14). Adalimumab visade på en fördelaktig behandlingseffekt hos patienter med nagelpsoriasis med olika grad av hudinvolvering (BSA $\geq 10\%$ (60% av patienterna) och BSA $< 10\%$ och $\geq 5\%$ (40% av patienterna)).

Tabell 14. Ps studie IV Effektergebnat 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
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F utläkt/minimal och ≥ 2 -gradig förbättring (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuell skillnad i total fingernagel NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p<0,001, adalimumab vs. placebo					

Adalimumabbehandlade patienter visade statistiskt signifikant förbättring i DLQI vid vecka 26 jämfört med placebo.

Vuxna med hidradenitis suppurativa

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

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

I studie HS-II (PIONEER II) utvärderades 326 patienter under 2 behandlingsperioder. I period A fick patienter placebo eller adalimumab med en startdos på 160 mg vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2 och 40 mg varje vecka från vecka 4 till vecka 11. 19,3% av patienterna hade fortsatt basbehandling med oral antibiotika under studien. Efter 12 veckors behandling re-randomiserades patienter som fått adalimumab i period A in i period B till 1 av 3 behandlingsgrupper (adalimumab 40 mg varje vecka, adalimumab 40 mg varannan vecka eller placebo från vecka 12 till vecka 35). Patienter som randomiserats till placebo i period A fick placebo i period B.

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

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 en baslinje på 3 eller högre på en 11-gradig skala.

Vid vecka 12 hade en signifikant högre andel av patienterna som behandlats med adalimumab jämfört med placebo uppnått HiSCR. Vid vecka 12 hade en signifikant högre andel av patienterna i studie HS-II upplevt en klinisk relevant minskning av HS-relaterad hudsmärta (se tabell 15). Patienter som behandlats med adalimumab hade en signifikant lägre risk för försämring av sjukdomen under den initiala behandlingsperioden på 12 veckor.

Tabell 15. Effektsresultat vid 12 veckor, HS-studie I och II

	HS-studie I		HS-studie II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg varje vecka	Placebo	Adalimumab 40 mg varje vecka
Hidradenitis suppurativa clinical response (HiSCR) ^a	N=154 40 (26,0%)	N=153 64 (41,8%)*	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%)*
≥ 30% minskning i hudsmärta ^b	N=109 27 (24,8%)	N=122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%)*

* P < 0,05, *** P < 0,001, adalimumab jämfört med placebo

^a Hos alla randomiserade patienter

^b Hos patienter med en baslinje för HS-relaterad hudsmärta som var ≥ 3 baserat på den numeriska graderingsskalan (numeric rating scale) 0–10; 0 = ingen hudsmärta, 10 = obeskrivlig 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 placebogrupperna, jämfört med adalimumabgruppen, ett försämring av abscesser (23,0% respektive 11,4%) och vätskande fistlar (30,0% respektive 13,9%).

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

Hos patienter som åtminstone delvis svarat på adalimumab 40 mg varje vecka vid vecka 12, uppnådde fler patienter HiSCR vid vecka 36 om behandling med adalimumab varje vecka fortsatte jämfört med patienter vars dosering reducerades till varannan vecka eller hos patienter där behandlingen avbröts (se tabell 16).

Tabell 16. 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 hos vuxna

Säkerhet och effekt av adalimumab utvärderades hos över 1 500 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 inte längre svarade eller som var intoleranta mot infliximab till att få antingen 160 mg adalimumab vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2 eller placebo vid veckorna 0 och 2. De som primärt var non-responders exkluderades från studierna och därför utvärderades inte dessa patienter mer.

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 på 56 veckor. Patienter med klinisk respons (sänkning i CDAI ≥ 70) vid vecka 4 stratifierades och analyserades separat från de som inte hade svarat kliniskt vecka 4. Dosreduktion av kortikosteroider tilläts efter vecka 8.

CD studie I och CD studie II induktion av remission och behandlingssvar visas i tabell 17.

Tabell 17. 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 observerades för 160/80 mg och 80/40 mg induktionsbehandlingar vid vecka 8 och biverkningar sågs mer frekvent hos 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 svarade kliniskt vid vecka 4 hade 48% tidigare exponerats för annan TNF-antagonist. Längden på remission och behandlingssvar visas i tabell 18. Kliniska remissionsresultat kvarstod relativt konstant oberoende av tidigare TNF-antagonistexponering.

Sjukdomsrelaterade sjukhusinläggningar och operationer minskade signifikant med adalimumab jämfört med placebo vid vecka 56.

Tabell 18. Längden på klinisk remission och svar (% av patienter)

	Placebo	40 mg adalimumab varannan vecka	40 mg adalimumab 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 steroid-fri remission i >=90 dagar ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

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

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

^a Av dem som får kortikosteroider vid baslinjen

Bland patienter som inte svarat vid vecka 4, så svarade 43% av adalimumabbehandlade patienter vid vecka 12 jämfört med 30% av placebo behandlade patienter. Dessa resultat visar att vissa patienter som inte har svarat vid vecka 4 har nytta av behandling fram till vecka 12. Behandling som fortsatte efter vecka 12 resulterade inte i signifikant fler svar (se avsnitt 4.2).

117/276 patienter från CD studie I och 272/777 patienter från CD studie II och III följdes under minst 3 år av öppen adalimumab-behandling. 88 respektive 189 patienter fortsatte att vara i klinisk remission. Kliniskt svar (CR-100) bibehölls hos 102 respektive 233 patienter.

Livskvalitet

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

Uveit hos vuxna

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 med 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 inflammatoriska 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 19). Båda studierna demonstrerade en tidig och bibehållen effekt av adalimumab med avseende på frekvens av behandlingssvikt jämfört med placebo (se figur 1).

Tabell 19. 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

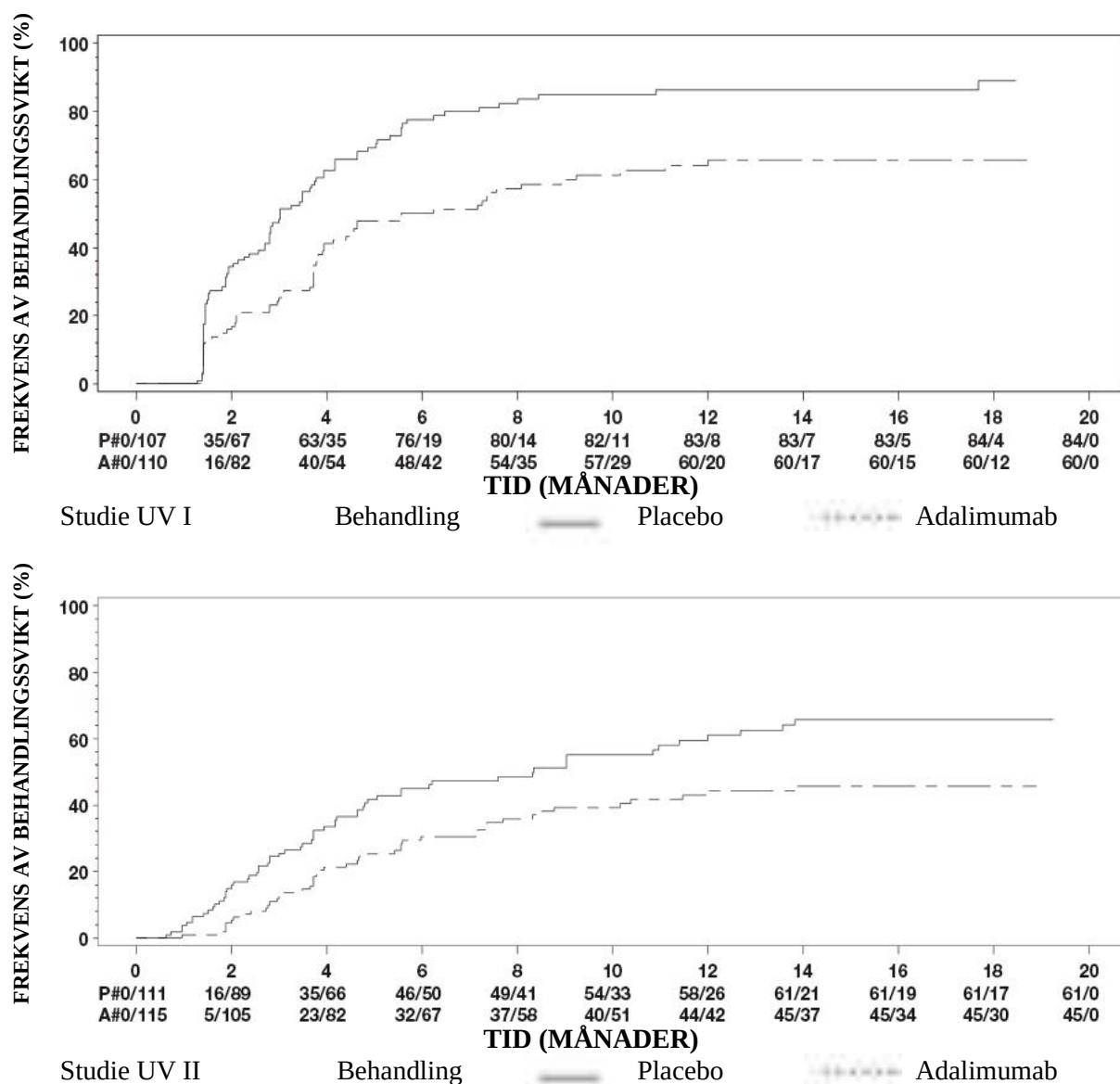
OBS: Behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I), eller vid eller efter vecka 2 (studie UV II) räknades som en incident. Bortfall på grund av andra skäl än behandlingssvikt censurerades vid tidpunkten då bortfallet skedde.

^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 utvärderade patienter (74%) 78 veckors öppen adalimumab-behandling. Baserat på observerade data, hade 216 (80,3%) patienter en lågaktiv sjukdomsperiod (inga aktiva inflammatoriska lesioner, AC-cellgrad $\leq 0,5+$, VH grad $\leq 0,5+$) med en samtidig steroiddosis $\leq 7,5$ mg per dag och 178 (66,2%) patienter hade en period med steroidfri lågaktiv sjukdom. BCVA förbättrades eller upprätthölls (< 5 bokstävers försämring) i 88,6% av ögonen vid vecka 78. Data efter vecka 78 överensstämde generellt med dessa resultat men antalet deltagande patienter sjönk efter denna tidpunkt. Sammantaget, av de

patienter som avbröt studien var 18% på grund av biverkningar och 8% på grund av otillräckligt svar på adalimumab-behandlingen.

Livskvalitet

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

Immunogenicitet

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

Pediatrik 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).

p-JIA-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, inledande fasen (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 gruppen ”inte MTX-behandling” var antingen naiva till eller hade slutat använda MTX minst två veckor före administrering av adalimumab i studien. Patienterna kvarstod på stabila doser med icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) och/eller prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eller maximalt 10 mg/dag). I OL LI fasen fick alla patienter 24 mg/m² upp till maximalt 40 mg adalimumab varannan vecka under 16 veckor. Fördelning av patienter i ålder och minimum, median och maximum doser som administrerades under OL LI fasen presenteras i tabell 20.

Tabell 20. Fördelning av patienter över ålder och administrerad adalimumab dos under OL LI fasen

Åldersgrupp	Antal patienter vid baslinje n (%)	Minimum, median och maximum dos
4 till 7 år	31 (18,1)	10, 20 och 25 mg
8 till 12 år	71 (41,5)	20, 25 och 40 mg
13 till 17 år	69 (40,4)	25, 40 och 40 mg

Patienter som uppvisade ett pediatrikt ACR 30 respons vid vecka 16, kvalificerades till att randomiseras in i den dubbelblinda (DB) fasen och fick antingen adalimumab 24 mg/m² upp till maximalt 40 mg, eller placebo varannan vecka under ytterligare 32 veckor eller tills sjukdomsförsämring inträffade. Kriterier för sjukdomsförsämring definierades som en försämring av

≥ 30% från baslinjen hos ≥ 3 av de 6 kriterierna för pediatrik ACR respons, ≥ 2 aktiva leder, och förbättring av > 30% i inte fler än 1 av de 6 kriterierna. Efter 32 veckor eller vid sjukdomsförsämring kunde patienterna enrollas in till den öppna förlängningsfasen.

Tabell 21. Ped ACR 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 vid slutet av 32 veckor ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Mediantid till sjukdomsförsämring	> 32 veckor	20 veckor	> 32 veckor	14 veckor

^a Ped ACR 30/50/70 respons vecka 48 var signifikant högre än de placebobehandlade patienterna

^b p = 0,015

^c p = 0,031

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

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

p-JIA II

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

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

Entesitrelaterad artrit

Säkerhet och effekt av adalimumab utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind studie hos 46 pediatrika patienter (6–17 år) med måttlig entesitrelaterad artrit. Patienter randomiserades till att antingen få 24 mg/m² kroppsytarea av adalimumab upp till maximalt 40 mg, eller placebo, varannan vecka i 12 veckor. Den dubbelblindade perioden följdes av en öppen period där patienter fick

24 mg/m² kroppsytta av adalimumab upp till maximalt 40 mg varannan vecka subkutant i upp till ytterligare 192 veckor. Primär endpoint var den procentuella förändringen från baslinjen till vecka 12 av antalet aktiva leder med artrit (svullnad som inte beror på deformitet eller leder med inskränkt rörlighet plus smärta och/eller ömhet), vilket uppnåddes med genomsnittlig procentuell minskning på -62,6% (median för procentuell förändring -88,9%) hos patienter i adalimumab gruppen jämfört med -11,6% (median för procentuell förändring -50,0%) hos patienterna i placebogruppen. Förbättring i antalet aktiva leder med artrit bibehölls under den öppna perioden till och med vecka 156 för de 26 av 31 (84%) patienter i adalimumab gruppen som stannade kvar i studien. Även om det inte var statistiskt signifikant, visade majoriteten av patienterna klinisk förbättring i sekundära endpoints såsom antalet entesititer, antalet ömma leder, antalet svullna leder, pediatrik ACR 50-svar och pediatrik ACR 70-svar.

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

Effekten hos adalimumab utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad studie med 114 pediatrika patienter från 4 års ålder med svår kronisk plackpsoriasis (definierad som Physician's Global Assessment (PGA) ≥ 4 eller $> 20\%$ BSA-engagemang eller $> 10\%$ BSA-engagemang med mycket tjocka lesioner eller Psoriasis Area and Severity Index (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 patienter som randomiserats till adalimumab 0,8 mg/kg haft en större positiv klinisk respons (PASI 75) än de som randomiserats till 0,4 mg/kg varannan vecka eller metotrexat.

Tabell 22. Effektnesultat för pediatrika patienter med plackpsoriasis vid vecka 16

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

^a MTX = metotrexat

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

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

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

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

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

Pediatrika patienter med Crohns sjukdom

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

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

Vid vecka 4 randomiserades patienterna 1:1 baserat på sin kroppsvikt vid denna tidpunkt till underhållsbehandling, antingen i lågdos eller standarddos, som visas i tabell 23.

Tabell 23. Underhållsbehandling

Patient vikt	Lågdos	Standard dos
< 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 24. Diskontinuering av kortikosteroider eller immunomodulatorer presenteras i tabell 25.

Tabell 24. Pediatrik 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 25. Pediatrisk CD studie Diskontinuering av kortikosteroider eller immunomodulerare och fistelremission

	Standarddos 40/20 mg varannan vecka	Lågdos 20/10 mg varannan vecka	P-värde¹
Diskontinuering kortikosteroider	N=33	N=38	
Vecka 26	84,8%	65,8%	0,066
Vecka 52	69,7%	60,5%	0,420
Diskontinuering av immunomodulerare²	N=60	N=57	
Vecka 52	30,0%	29,8%	0,983
Fistelremission³	N=15	N=21	
Vecka 26	46,7%	38,1%	0,608
Vecka 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ p-värde för standarddos jämfört med lågdos.

² 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 signifikanta ökningar (förbättringar) från baslinje observerades hos båda behandlingsgrupperna för livskvalitet-parametrarna (inklusive IMPACT III).

Ett hundra patienter (n=100) från den pediatrika CD-studien fortsatte in i en oblandad 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.

Pediatrika patienter med ulcerös kolit

Säkerhet och effekt för adalimumab utvärderades i en randomiserad, dubbelblind multicenterstudie på 93 pediatrika 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 effektmåten i studien var klinisk remission enligt PMS (definierat som $PMS \leq 2$ 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 26.

Tabell 26: 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, slemhinne-läkning enligt FMS (definierat som en "Mayo score" 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 27).

Tabell 27: 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 28).

Tabell 28: 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 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 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 adalimumabbehandlade 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 öknings (förbättring) från baslinjen i längdtillväxt observerades för de grupper som behandlades med adalimumab, och kliniskt betydelsefulla öknings (förbättring) från baslinjen i BMI observerades för patienter som fick den höga underhållsdosen på maximalt 40 mg (0,6 mg/kg) varje vecka.

Pediatrika patienter med uveit

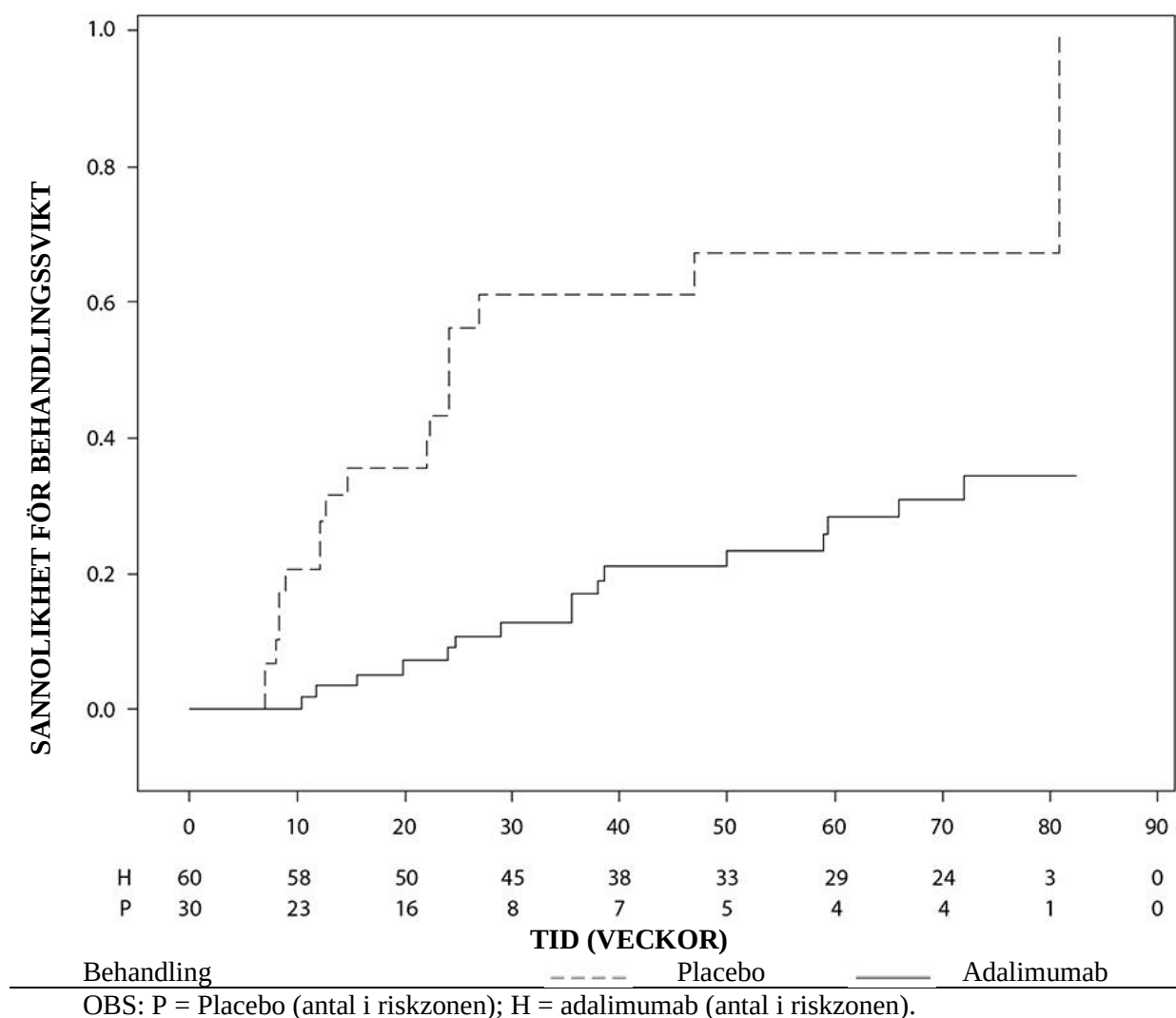
Adalimumabs säkerhet och effekt utvärderades i en randomiserad, dubbelmaskerad, kontrollerad studie med 90 pediatrika patienter från 2 till < 18 års ålder med aktiv JIA-associerad icke-infektiös främre uveit och som inte svarat på minst 12 veckors behandling med metotrexat. Patienterna fick antingen placebo eller 20 mg adalimumab (vid < 30 kg) eller 40 mg adalimumab (vid ≥ 30 kg) varannan vecka i kombination med deras 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 samtidig medicinering 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 uppvisade behandlingssvikt. Adalimumab minskade signifikant risken för behandlingssvikt med 75% jämfört med placebo, vilket framgår av hazardkvoten ($HR = 0,25$ [95% CI: 0,12; 0,49]).

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



5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption och distribution

Efter administrering av 24 mg/m² (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/m², var medelvärdet för dalkoncentrationerna av adalimumab i serum vid steady-state 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) utan samtidig behandling med metotrexat och 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) med samtidig användning av metotrexat.

Efter administrering av 24 mg/m² (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 administrering av 0,8 mg/kg (maximalt 40 mg) subkutant varannan vecka till pediatrika patienter med kronisk plackpsoriasis var medelvärde $\pm$ SD för dalkoncentrationen av adalimumab vid steady state cirka $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (79% CV).

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

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

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

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

Exponerings-responsförhållande hos pediatrika patienter

Baserat på data från kliniska studier hos patienter med JIA (pJIA och ERA), fastställdes ett exponerings-responssamband mellan plasmakoncentrationer och PedACR 50 respons. 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 pediatrika patienter med svår kronisk plackpsoriasis fastställdes för PASI 75 respektive PGA "utläkt" eller "minimal". PASI 75 och PGA "utläkt" eller "minimal" ökade med ökande koncentrationer av adalimumab, båda med en liknande EC50 på cirka 4,5 µg/ml (95% CI 0,4–47,6 respektive 1,9–10,5).

Vuxna

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 efter administrering av en subkutan singeldos på 40 mg adalimumab 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 clearance från 11 till 15 ml/timme, distributionsvolymen (V_{ss}) varierade mellan 5 till 6 liter och medelvärde för terminal halveringstid var cirka 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). Predoskoncentrationen av adalimumab i serum vid steady-state ökade grovt räknat proportionellt med dosen efter subkutan tillförsel av 20, 40 och 80 mg varannan vecka och varje vecka.

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

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

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

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

Hos vuxna patienter med uveit gav en startdos på 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.

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

Eliminering

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

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Adalimumab har inte studerats hos denna patientpopulation.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mononatriumglutamat
Sorbitol (E420)
Metionin
Polysorbat 80
Saltsyra (för pH justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Hulio 40 mg lösning för injektion i engångsflaska (typ I glas), utrustad med gummipropp (fluoropolymerlaminerat butylgummi), aluminiumlock och flip-off kapsyl.

En enkelförpackning innehåller 1 flaska (0,8 ml steril lösning), 1 tom steril injektionsspruta, 1 steril nål, 1 steril flaskadaptor och 2 spritsuddar.

En multiförpackning bestående av två (två enkelförpackningar) flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1319/007

EU/1/18/1319/008

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 17 september 2018.

Datum för den senaste förnyelsen: 3 augusti 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Hulio 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

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

Hulio 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

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

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

Hjälpämne med känd effekt

Varje förfylld spruta eller förfylld injektionspenna innehåller 38,2 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Klar eller något opaliserande, färglös till svagt brunaktigt-gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

Hulio i kombination med metotrexat är indicerat för:

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

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

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

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Hulio i kombination med metotrexat är indicerat för behandling av aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, hos patienter från 2 års ålder som har svarat otillräckligt på en eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs). Hulio 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

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

Axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit (AS)

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

Axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS

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

Psoriasisartrit

Hulio är indicerat för behandling av aktiv och progredierande psoriasisartrit hos vuxna när andra sjukdomsmodifierande anti-reumatiska läkemedel inte haft tillräcklig effekt. Adalimumab har visat sig reducera progressionshastigheten av perifer ledskada uppmätt med röntgen hos patienter med polyartikulär symmetrisk subtyp av sjukdomen (se avsnitt 5.1) och har även visat förbättring av den fysiska funktionen.

Psoriasis

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

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

Hulio 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)

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

Crohns sjukdom

Hulio 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.

Pediatriiska patienter med Crohns sjukdom

Hulio är indicerat för behandling av måttlig till svår, aktiv Crohns sjukdom hos pediatriiska 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

Hulio 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.

Pediatriiska patienter med ulcerös kolit

Hulio är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv ulcerös kolit hos pediatriiska 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

Hulio 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.

Pediatriiska patienter med uveit

Hulio är indicerat för behandling av pediatriisk 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 administreringsätt

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

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

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

Dosering

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen av Hulio 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 Hulio.

Behandling med glukokortikoider, salicylater, icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel eller analgetika kan fortsätta under behandling med Hulio. 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 Hulio 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.

Hulio kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller beredningsformer beroende på det individuella behandlingsbehovet.

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

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

Psoriasis

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

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

Patienter som inte svarar tillräckligt på behandlingen efter 16 veckor med Hulio 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.

Hulio kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller beredningsformer beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Hidradenitis suppurativa

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

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

Om behandlingen avbryts kan Hulio 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).

Hulio kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller beredningsformer beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Crohns sjukdom

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

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

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

Patienter som försämras avseende terapisvar av Hulio 40 mg varannan vecka kan ha fördel av att ändra dosen till 40 mg Hulio varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

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

Hulio kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller beredningsformer beroende på det individuella behandlingsbehovet.

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, följt av 80 mg vecka 2 (givet som två 40 mg injektioner på en dag). Efter induktionsbehandling är den rekommenderade dosen 40 mg varannan vecka i form av subkutan injektion.

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

Vissa patienter som upplever att behandlingssvaret minskar med Hulio 40 mg varannan vecka kan ha fördel av att dosen av Hulio ökas till 40 mg 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.

Hulio kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller beredningsformer beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Uveit

Den rekommenderade dosen av Hulio 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 Hulio 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 Hulio.

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

Hulio kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller beredningsformer beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs.

Försämrad njur- och/eller leverfunktion

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

Pediatrisk population

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit från 2 års ålder

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

Tabell 1. Hulio dosering för patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artri

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

Tillgänglig 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.

Hulio kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller beredningsformer beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Entesitrelaterad artrit

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

Tabell 2. Hulio dosering för patienter med entesitrelaterad artrit

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

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

Hulio kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller beredningsformer beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Psoriasisartrit och axial spondylartrit inklusive ankyloserande spondylit

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

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

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

Tabell 3. Hulio dosering för pediatrika patienter med plackpsoriasis

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

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

Om återinsättning av Hulio är motiverat ska ovanstående dosering och behandlingstid följas.

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

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

Hulio kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller beredningsformer beroende på det individuella behandlingsbehovet.

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

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

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

Hos ungdomar med ett otillräckligt svar på Hulio 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 Hulio. Det rekommenderas att patienten dagligen använder en topikal antiseptisk lösning på sina HS-lesioner under behandling med Hulio.

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

Om behandlingen avbryts kan Hulio 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.

Hulio kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller beredningsformer beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatrika patienter med Crohns sjukdom

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

Tabell 4. Hulio dosering för pediatrika patienter med Crohns sjukdom

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

De patienter som uppvisar ett otillräckligt terapivard 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 ej svarar efter 12 veckor.

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

Hulio kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller beredningsformer beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatrika patienter med ulcerös kolit

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

Tabell 5. Hulio dosering för pediatrika 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

* Pediatrika patienter som fyller 18 år medan de står på Hulio 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 Hulio för barn under 6 år för denna indikation.

Hulio kan finnas tillgängligt i olika styrkor och/eller beredningsformer beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatrika patienter med uveit

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

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

Tabell 6. Hulio dosering för pediatrika patienter med uveit

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

När behandling med Hulio 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 Hulio hos barn < 6 år (se avsnitt 5.2).

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

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

Hulio kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller beredningsformer beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Administreringssätt

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

En 40 mg pediatrik injektionsflaska finns tillgänglig för patienter som behöver administrera en lägre dos än 40 mg.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska namnet och tillverkningsnumret på det administrerade läkemedlet tydligt noteras i patientens journal.

Infektioner

Patienter som tar tumörnekrosfaktor (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 adalimumab. Eftersom eliminering av adalimumab kan ta upp till fyra månader, ska monitorering fortsätta under denna period.

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

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

Allvarliga infektioner

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

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

Tuberkulos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Andra opportunistiska infektioner

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

Hos patienter som utvecklar tecken och symtom såsom feber, sjukdomskänsla, viktnedgång, svettning, hosta, dyspné och/eller lunginfiltrat eller andra allvarliga systemiska symtom med eller utan samtidig chock ska en invasiv svampinfektion misstänkas och Huliobehandling ska snabbt avslutas. Diagnos och administrering av empirisk svampbehandling hos dessa patienter bör ske i samråd med en läkare med specialistkunskap om patienter med invasiva svampinfektioner.

Hepatit B reaktivering

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

patienter som testas positiva för hepatit B infektion, rekommenderas en konsultation med en läkare med erfarenhet av att behandla hepatit B.

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

Neurologiska händelser

Adalimumab och andra TNF-antagonister har i sällsynta fall associerats med nytt skov eller exacerbation av kliniska symtom och/eller radiografiska tecken på demyeliniserande sjukdom i centrala nervsystemet, inklusive multipel skleros och optisk neurit samt perifer demyeliniserande sjukdom, inklusive Guillain-Barré syndrom. Förskrivare ska vara försiktiga när användning av adalimumab övervägs till patienter med existerande eller nyligen debuterade symtom som överensstämmer med en diagnos på centrala eller perifera demyeliniserande tillstånd; att avbryta behandling med Hulio 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 Hulio-behandling startas och regelbundet under behandlingen för att utvärdera underliggande eller påbörjade centrala demyeliniserande tillstånd.

Allergiska reaktioner

Allvarliga allergiska reaktioner associerade med adalimumab var sällsynta i kliniska studier. Icke-allvarliga allergiska reaktioner relaterade till adalimumab var mindre vanliga i de kliniska studierna. Rapporter om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaxi, har rapporterats efter adalimumabadministrering. Om en anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig allergisk reaktion skulle inträffa ska administreringen av Hulio 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, monocytter/makrofager och neutrofiler.

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

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

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

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

Inga studier har gjorts som inkluderar patienter med en historik av malignitet eller hos de som fortsätter med behandling efter utvecklande av malignitet. Således ska ytterligare försiktighet iaktas då man överväger adalimumabbehandling 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 psoralen + ultraviolett ljus A (PUVA) ska undersökas för förekomsten av icke-melanom hudcancer före och under behandling med Hulio. 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 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 koloncancer (t.ex. patienter med långvarig ulcerös kolit eller primär skleroserande kolangit) eller som har dysplasi eller koloncancer i anamnesen bör undersökas regelbundet med avseende på dysplasi innan behandling och under hela sjukdomsförloppet. Denna undersökning bör omfatta koloskopi och biopsier enligt lokala rekommendationer.

Hematologiska reaktioner

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

Vaccinationer

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

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

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

Kronisk hjärtsvikt

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

Autoimmuna processer

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

Samtidig administrering av biologiska DMARDs eller TNF-antagonister

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

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

Kirurgi

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

Tunntarmsobstruktioner

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

Äldre

Frekvensen av allvarliga infektioner var högre hos de adalimumabbehandlade 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.

Pediatrik population

Se vaccinationer ovan.

Hjälpämnen med känd effekt

Sorbitol

Detta läkemedel innehåller sorbitol (E420). Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte använda detta läkemedel.

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Kombinationen av adalimumab och anakinra rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Kombinationen av adalimumab och abatacept rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

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 Hulo.

Graviditet

Prospektivt insamlad data från ett stort antal (cirka 2 100) graviditeter med exponering för adalimumab som resulterat i levande födsel med känt utfall, inklusive mer än 1 500 fall med exponering under första trimestern, tyder inte på en ökning i antalet nyfödda barn med missbildning.

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

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

Preklinisk data på fertilitetseffekter av adalimumab finns ej tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Adalimumab studerades hos 9 506 patienter i pivotala kontrollerade och öppna studier i upp till 60 månader eller längre. Dessa studier innefattade såväl reumatoid artrit-patienter med kort- och långvarig sjukdomshistoria, juvenil idiopatisk artrit-patienter (polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit) som patienter med axial spondylartrit (ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit (AS)), psoriasisartrit, Crohns sjukdom, ulcerös kolit, psoriasis, hidradenitis suppurativa och uveit. Pivotala kontrollerade studier innefattade 6 089 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 hepatospleniskt T-cellslymfom (HSTCL)) har också rapporterats vid användning av adalimumab.

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

Pediatrisk population

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

Lista över biverkningar i tabellform

Följande lista med biverkningar är baserad på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenheter efter marknadsföring och visas i tabell 7 nedan, uppdelade i organklasser och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($> 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig 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, celluliter, impetigo, nekrotiserande fasciit och herpes zoster), öroninfektioner, oral infektioner (inklusive herpes simplex, oral herpes och tandinfektioner), infektioner i reproduktionsorganen (inklusive vulvovaginal mykotisk infektion), urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit), svampinfektioner, ledinfektioner
	Mindre vanliga	Neurologiska infektioner (inklusive viral meningit), opportunistiska infektioner och tuberkulos (inklusive koccidioidomykos, histoplasmos och mykobakterium avium komplex infektion), bakterieinfektion, ögoninfektion, divertikulit ¹⁾
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)*	Vanliga	Hudcancer exklusive melanom (inklusive basalcellcarcinom och skivepitelcancer), benign neoplasm
	Mindre vanliga	Lymfom**, solid organneoplasm (inklusive bröstcancer, lungneoplasm och tyroidea neoplasm), melanom**
	Sällsynt	Leukemi ¹⁾
	Ingen känd frekvens	Hepatospleniskt T-cell lymfom ¹⁾ , Merkel-cellscarcinom (neuroendokrin carcinom i huden) ¹⁾ , Kaposi sarkom
Blodet och lymfsystemet*	Mycket vanliga	Leukopeni (inklusive neutropeni och agranulocytos), anemi

Organklass	Frekvens	Biverkningar
	Vanliga	Leukocytos, trombocytopeni
	Mindre vanliga	Idiopatisk trombocytopen purpura
	Sällsynta	Pancytopeni
Immunsystemet*	Vanliga	Hypersensitivitet, allergier (inklusive säsongallergi)
	Mindre vanliga	Sarkoidos ¹⁾ , vaskulit
	Sällsynta	Anafylaxi ¹⁾
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Förhöjda lipider
	Vanliga	Hypokalemi, förhöjda urinsyror, avvikande natrium i blod, hypokalcemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering
Psykiska störningar	Vanliga	Humörsvängningar (inklusive depression), ångest, 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-Barré syndrom) ¹⁾
Ögon	Vanliga	Synnedsättning, konjunktivit, blefarit, ögonsvullnad
	Mindre vanliga	Diplopi
Öron och balansorgan	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Dövhet,

Organklass	Frekvens	Biverkningar
		tinnitus
Hjärtat*	Vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Hjärtinfarkt ¹⁾ , arytmi, kronisk hjärtsvikt
	Sällsynta	Hjärtstillestånd
Blodkärl	Vanliga	Hypertension, rodnad, hematom
	Mindre vanliga	Aortaaneurysm, vaskulär artäroklusion, tromboflebit
Andningsvägar, 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 leverenzymmer
	Mindre vanliga	Kolecystit och kolelitis, leversteatos, förhöjt bilirubin
	Sällsynta	Hepatit, reaktivering av hepatit B ¹⁾ , autoimmun hepatit ¹⁾

Organklass	Frekvens	Biverkningar
	Ingen känd frekvens	Leversvikt ¹⁾
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag (inklusive exfoliativa hudutslag)
	Vanliga	Nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis (inklusive palmoplantar pustular psoriasis) ¹⁾ , urtikaria, blåmärken (inklusive purpura), dermatit (inklusive eksem), sköra naglar, hyperhidros, alopeci ¹⁾ , pruritus
	Mindre vanliga	Nattsvettningar, ärr
	Sällsynta	Erytema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnson 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 blodkreatininfosfokinas)
	Mindre vanliga	Rabdomyolys, Systemisk lupus erytematos
	Sällsynta	Lupus-liknande syndrom ¹⁾
Njurar och urinvägar	Vanliga	Försämrad njurfunktion, hematuri
	Mindre vanliga	Nokturi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Erektill dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*	Mycket vanliga	Reaktion vid injektionsstället (inklusive erytem vid injektionsstället)
	Vanliga	Bröstsärta, ödem, feber ¹⁾
	Mindre vanliga	Inflammation
Undersökningar*	Vanliga	Koagulations och blödningsstörningar (inklusive förlängd aktiverad partiell tromboplastintid), positivt autoantikroppstest (inklusive dubbelsträngad DNA),

Organklass	Frekvens	Biverkningar
		förhöjt blodlaktatdehydrogenas
	Ingen känd frekvens	Viktökning ²
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Försämrad läkning

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

** Inklusive öppna förlängningsstudier

¹⁾ Inklusive spontanrapporterad data

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 medelxponeringstid 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 adalimumabbehandlade 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 adalimumabbehandlade patienter och 0,03 per patientår hos patienter behandlade med placebo eller aktiv kontroll.

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

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

Inga maligniteter observerades hos 249 pediatrika patienter med en exponeringstid av 655,6 patientår i adalimumabstudier hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit). Dock observerades inga maligniteter hos 192 pediatrika patienter med en exponering av 498,1 patientår under adalimumabstudier på pediatrika patienter med Crohns sjukdom. Inga maligniteter observerades hos 77 pediatrika patienter med en exponeringstid av 80,0 patientår i adalimumabstudier hos pediatrika patienter med kronisk plackpsoriasis. Inga maligniteter observerades hos 93 pediatrika patienter med en exponeringstid av 65,3 patientår i en adalimumabstudie hos pediatrika patienter med ulcerös kolit. Inga maligniteter observerades hos 60 pediatrika patienter med en exponeringstid av 58,4 patientår i en adalimumabstudie på pediatrika patienter med uveit.

Under de kontrollerade delarna av de pivotala adalimumabstudierna hos vuxna som var minst 12 veckor långa hos patienter med måttlig till allvarligt aktiv reumatoid artrit, ankyloserande spondylit, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS, psoriasisartrit, psoriasis, hidradenitis suppurativa, Crohns sjukdom, ulcerös kolit och uveit sågs andra maligniteter än lymfom och icke-melanom hudcancer till en frekvens (95% konfidensintervall) av 6,8 (4,4; 10,5) per 1 000 patientår hos 5 291 adalimumabbehandlade patienter, jämfört med frekvensen 6,3 (3,4; 11,8) per 1 000 patientår hos 3 444 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 1 000 patientår hos adalimumabbehandlade 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 adalimumabbehandlade 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 adalimumabbehandlade 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 6 427 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 1 000 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 spontant rapporterade maligniteter ungefär 2,7 per 1 000 patient behandlingsår. Den spontant 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 3 441 patienter som behandlades med adalimumab i alla reumatoid artrit och psoriasisartrit studierna utvecklade ett lupusliknande syndrom. Patienterna förbättrades efter att behandlingen avbrutits. Inga patienter utvecklade lupusnephrit 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 ökning $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 3,7% av adalimumabbehandlade 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 ökning $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 6,1% av adalimumabbehandlade patienter och 1,3% av kontroll-behandlade patienter. De flesta ALAT ökning uppstod vid samtidig användning av metotrexat. Ingen ALAT ökning $\geq 3 \times \text{ULN}$ uppstod i fas-3 prövningar med adalimumab hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 2 till < 4 år.

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

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

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

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

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

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

I den kontrollerade fas 3-prövningen av adalimumab hos pediatrika 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-stegring $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 leversjukdomar 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 Överdoser

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

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

Verkningsmekanism

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

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

Farmakodynamisk effekt

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Reumatoid artrit

Adalimumab har utvärderats i mer än 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.

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

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

RA-studie III utvärderade 619 patienter som var ≥ 18 år gamla med måttlig- till högaktiv reumatoid artrit, och som hade ett otillräckligt svar på metotrexat vid doser 12,5–25 mg, eller som har varit intoleranta mot 10 mg metotrexat varje vecka. Det fanns tre grupper i denna studie. Den första fick placebo injektioner varje vecka i 52 veckor. Den andra fick 20 mg adalimumab varje vecka i 52 veckor. Den tredje gruppen fick 40 mg adalimumab varannan vecka med placebo alternerande veckor. Vid avslut av de första 52 veckorna, togs 457 patienter in i en öppen förlängningsfas i vilken 40 mg adalimumab/metotrexat (MTX) administrerades varannan vecka i upp till 10 år.

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

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

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

ACR-svar

Andelen av de adalimumabbehandlade patienterna som uppnådde ACR 20, 50 och 70 effekt var likartad i RA-studierna I, II och III. Resultaten från 40 mg varannan vecka-studierna är summerade i tabell 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 varje vecka under 10 år. Av dessa så hade 64 patienter (79,0%) ett ACR 20 svar; 56 patienter (69,1%) ACR 50 svar och 43 patienter (53,1%) ett ACR 70 svar.

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

I RA-studierna I–IV uppnådde de adalimumabbehandlade 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	Adalimuma b 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/metotrexat och som gick in i den öppna förlängningsstudien genomgick 171 patienter 10 års behandling med adalimumab. Bland dessa patienter rapporterades bibehållen klinisk remission vid 10 år hos 109 (63,7%).

Radiografisk behandlingseffekt

I RA-studie III, där de adalimumab-behandlade patienterna hade en medelduration av reumatoid artrit på ungefär 11 år, mättes strukturell ledförstörelse radiografiskt och uttrycktes som förändring i Totalt "Sharp Score" (TSS) och dess komponenter, erosions-"score" och broskhöjdsminsknings-"score". adalimumab/metotrexat-patienter uppvisade signifikant mindre radiografisk progression vid 6 och 12 månader (se tabell 10) än patienter som enbart fick metotrexat.

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

Tabell 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

^ametotrexat^b95% konfidens intervall för skillnaden i förändringen av scores mellan metotrexat och adalimumab. ^cBaserat på rank analys^dJoint space narrowing

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/MT X 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

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

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

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

Livskvalitet och fysisk funktion

Hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion bedömdes med hjälp av invaliditetsindexet Health Assessment Questionnaire (HAQ) i de fyra ursprungliga, adekvata och välkontrollerade studierna och

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

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

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

Axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit (AS)

Adalimumab, 40 mg varannan vecka, prövades på 393 patienter i två randomiserade, 24-veckors dubbelblinda, placebokontrollerade studier på patienter med aktiv ankyloserande spondylit (medelvärde vid baslinjen för sjukdomens aktivitets-score [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 6,3 i alla grupper) som hade ett otillräckligt svar på konventionell behandling. 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 ankyloserande spondylit hos patienter behandlade med adalimumab jämfört med placebo. Ett signifikant svar sågs tidigast vid vecka 2 och bibehölls under 24 veckor (se tabell 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 Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

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

Axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS

Säkerhet och effekt av adalimumab utvärderades i två randomiserade, 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 axial spondylartrit utan radiografiska förändringar 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.

Trettiofem (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 signifikanta förbättringar i HAQ-S totalvärde och SF-36 Physical Component Score (PCS) från baslinje till vecka 12 jämfört med placebo.

Förbättring i hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion bibehölls under den öppna förlängningsstudien till och med vecka 156.

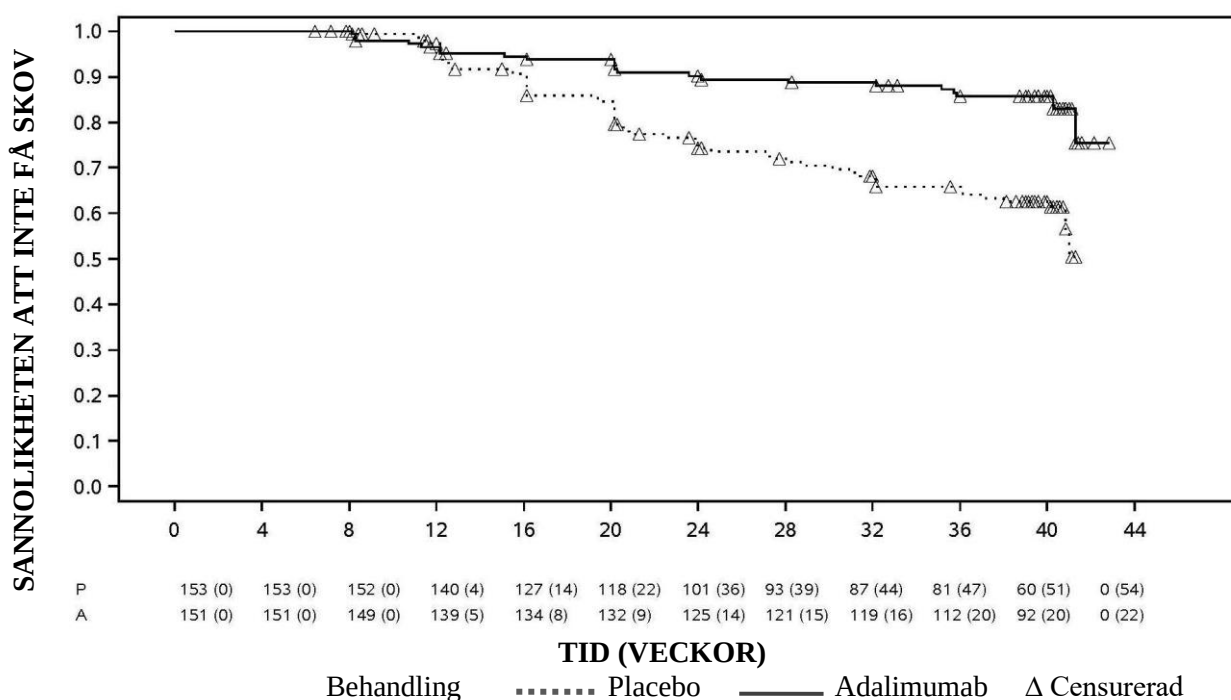
Nr-axSpA studie II

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

var 68 veckor). Patienter som fick ett skov under den dubbelblinda perioden fick rescue-behandling adalimumab 40 mg varannan vecka i minst 12 veckor.

Den primära endpointen för effekt i studien var andelen patienter som inte fick något skov vid vecka 68 i studien. Skov definierades som ASDAS $\geq 2,1$ vid två på varandra följande besök med fyra veckors mellanrum. En signifikant 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 statistiskt 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%***
Delvist skov ^d	64,1%	40,8%***

^a Assessment of spondyloarthritis international society

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

^c Ankylosing spondylitis disease activity score

^d Delvist skov definieras som ASDAS $\geq 1,3$ men $< 2,1$ vid två på varandra 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 ankyloserande spondylit-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 tillämbart

ACR-resultaten i PsA-studie I var likvärdiga med och utan samtidig metotrexatbehandling. ACR-svaren bibehölls i den öppna förlängningsstudien i upp till och med 13 veckor.

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

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

Hos adalimumabbehandlade patienter utan radiografisk progression från baslinje till vecka 48 ($n=102$), sågs fortfarande ingen radiografisk progression hos 84% fram till och med behandlingsvecka 144. Adalimumab-behandlade patienter uppvisade statistiskt signifikanta förbättringar i fysisk funktion som mättes med HAQ och Short Form Health Survey (SF 36) jämfört med placebo vid vecka 24. Förbättrad fysisk funktion bibehölls i den öppna förlängningsstudien fram till och med vecka 136.

Psoriasis

Adalimumabs säkerhet och effekt studerades hos vuxna patienter med kronisk plackpsoriasis ($\geq 10\%$ body surface area (BSA) 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 på 80 mg följt av 40 mg varannan vecka som påbörjades en vecka efter startdosen. Efter 16 veckors behandling fick de patienter som uppnådde minst PASI 75 (förbättring av PASI med minst 75% jämfört med baslinje/utgångsvärdet), gå in i period B och fick ”öppen label/behandling” med 40 mg adalimumab varannan vecka. Patienter som bibehöll $\geq$ PASI 75 vid vecka 33 och som ursprungligen randomiserades till aktiv behandling i Period A, rerandomiserades i period C till 40 mg adalimumab varannan vecka eller placebo i ytterligare 19 veckor. För alla behandlingsgrupper var medelvärde på baslinjen PASI 18,9 och värdet på baslinjen för PGA varierade från ”måttlig” (53% av de inkluderade patienterna) till ”svår” (41%) till ”mycket svår” (6%).

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

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

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

Tabell 16. Ps Studie I (REVEAL) Effektnesultat 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 PASI 75 beräknades som en central justerad frekvens

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

Tabell 17. Ps studie II (CHAMPION) effektnesultat 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 adalimumabbehandling i 52 veckor i Psoriasis studie I och fortsatte med adalimumab i den öppna förlängningsstudien. Terapisvar med PASI 75 och PGA med värdena "utläkt" eller "minimal", hos dessa patienter var 74,7% respektive 59,0% efter ytterligare 108 veckor av öppen behandling (totalt 160 veckor). I en analys där alla patienter som lämnade studien på grund av biverkningar eller brist på effekt, eller som dos-ökade, räknades som non-responders, var PASI 75-svar och PGA-värde "utläkt" eller "minimal" hos dessa patienter 69,6% respektive 55,7% efter ytterligare 108 veckor av öppen behandling (totalt 160 veckor).

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

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

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

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

Psoriasis studie IV jämförde effekt och säkerhet av adalimumab jämfört med placebo hos 217 vuxna patienter med måttlig till svår nagelpsoriasis. Patienterna fick en startdos på 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 $\geq$ 10% (60% av patienterna) och BSA < 10% och $\geq$ 5% (40% av patienterna)).

Tabell 18. Ps studie IV Effektnresultat 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
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F utläkt/minimal och $\geq$ 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

Adalimumabbehandlade 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 förlängningstudie hos vuxna patienter med måttlig till svår hidradenitis suppurativa (HS) som var intoleranta mot, hade en kontraindikation mot eller otillräcklig svar efter en

minst 3 månader lång behandling med systemisk antibiotika. Patienterna i HS-I och HS-II hade Hurely Stage II eller III med minst 3 abscesser eller inflammerade noduli.

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

I studie HS-II (PIONEER II) utvärderades 326 patienter under 2 behandlingsperioder. I period A fick patienter placebo eller adalimumab med en startdos på 160 mg vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2 och 40 mg varje vecka från vecka 4 till vecka 11. 19,3% av patienterna hade fortsatt basbehandling med oral antibiotika under studien. Efter 12 veckors behandling re-randomiserades patienter som fått adalimumab i period A in i period B till 1 av 3 behandlingsgrupper (adalimumab 40 mg varje vecka, adalimumab 40 mg varannan vecka eller placebo från vecka 12 till vecka 35). Patienter som randomiserats till placebo i period A fick placebo i period B.

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

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 en baslinje på 3 eller högre på en 11-gradig skala.

Vid vecka 12 hade en signifikant högre andel av patienterna som behandlats med adalimumab jämfört med placebo uppnått HiSCR. Vid vecka 12 hade en signifikant högre andel av patienterna i studie HS-II upplevt en klinisk relevant minskning av HS-relaterad hudsmärta (se tabell 19). Patienter som behandlats med adalimumab hade en signifikant lägre risk för försämring av sjukdomen under den initiala behandlingsperioden på 12 veckor.

Tabell 19. Effektnresultat 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=63 96 (58,9%)*
≥ 30% minskning i hudsmärta ^b	N=109 27 (24,8%)	N=122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%)*

* P < 0,05, *** P < 0,001, adalimumab jämfört med placebo

^a Hos alla randomiserade patienter

^b Hos patienter med en baslinje för HS-relaterad hudsmärta som var ≥ 3 baserat på den numeriska graderingsskalan (numeric rating scale) 0–10; 0 = ingen hudsmärta, 10 = obeskrivlig 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, ett försämring av abscesser (23,0% respektive 11,4%) och vätskande fistlar (30,0% respektive 13,9%).

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

Hos patienter som åtminstone delvis svarat på adalimumab 40 mg varje vecka vid vecka 12, uppnådde fler patienter HiSCR vid vecka 36 om behandling med adalimumab varje vecka fortsatte jämfört med patienter vars dosering reducerades till varannan vecka eller hos patienter där behandlingen avbröts (se tabell 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 1 500 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. Längden på remission och behandlingssvar presenteras 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	40 mg Adalimumab varannan vecka	40 mg Adalimumab varje vecka
Vecka 26	N=170	N=172	N=157
Klinisk remission	17%	40%*	47%*
Kliniskt svar (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patienter i steroidfri 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 adalimumabbehandlade patienter svarat vid vecka 12 jämfört med 30% av placebobehandlade patienter. Dessa resultat talar för att vissa patienter som inte har svarat vid vecka 4 kan ha nytta av behandling fram till vecka 12. Behandling som fortsätter efter vecka 12 resulterade inte 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 remission. Ett kliniskt svar (CR-100) bibehölls hos 102 respektive 233 patienter.

Livskvalitet

I CD-studie I och II, uppnåddes signifikant förbättring i totalpoäng i det sjukdomsspecifika frågeformuläret för inflammatoriska tarmsjukdomar (IBDQ) vid vecka 4 hos patienter som randomiserats till adalimumab 80/40 mg och 160/80 mg jämfört med placebo och sågs vid vecka 26 och 56 i CD-studie III liksom i de adalimumab-behandlade grupperna jämfört med 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-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 adalimumab vecka 0, 80 mg vecka 2 och 40 mg varannan vecka därefter och 246 patienter fick placebo. Kliniska resultat bedömdes med avseende på induktion av remission vid vecka 8 och bibehållen remission vid vecka 52.

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

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

Tabell 23. Svar, remission och mukosäläkning 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%*
Mukosäläkning	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 mukosäläkning	11%	19%*

Klinisk remission med "Mayo score" ≤ 2 utan någon subscore > 1 ;

Kliniskt svar minskas från baslinjen vid "Mayo score" ≥ 3 och $\geq 30\%$ inklusive en minskning i "rectal bleeding subscore" [RBS] ≥ 1 eller en absolut RBS av 0 eller 1;

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

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

^a Av dem som fick kortikosteroider vid baslinjen

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

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

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

Sjukhusinläggningsfrekvens

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

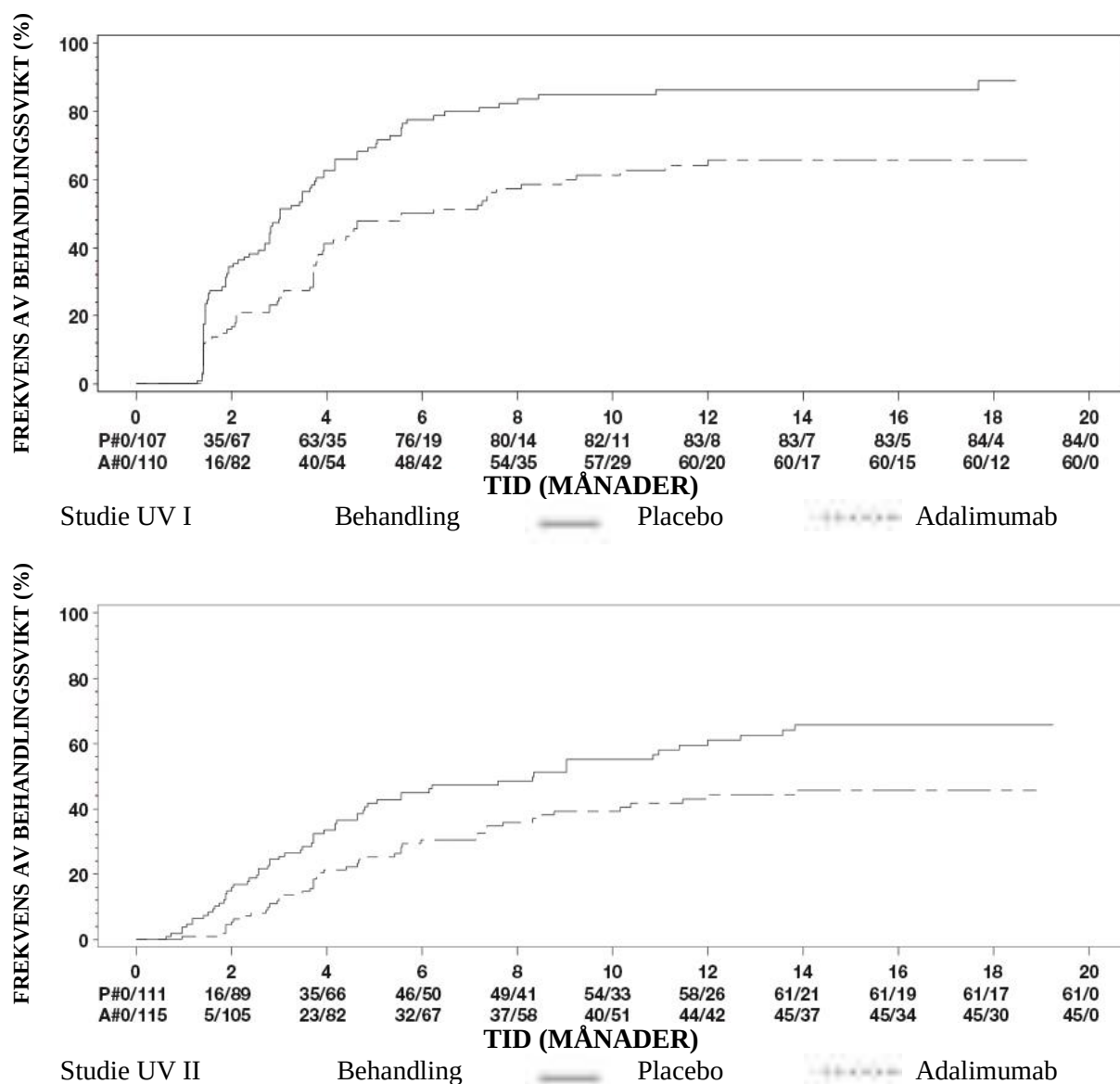
OBS: Behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I), eller vid eller efter vecka 2 (studie UV II) räknades som en incident. Bortfall på grund av andra skäl än behandlingssvikt censurerades vid tidpunkten då bortfallet skedde.

^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 utvärderade patienter (74%) 78 veckors öppen adalimumab-behandling. Baserat på observerade data, hade 216 (80,3%) patienter en lågaktiv sjukdomsperiod (inga aktiva inflammatoriska lesioner, AC-cellgrad $\leq 0,5+$, VH grad $\leq 0,5+$) med en samtidig steroiddosis $\leq 7,5$ mg per dag och 178 (66,2%) patienter hade en period med steroidfri lågaktiv sjukdom. BCVA förbättrades eller upprätthölls (< 5 bokstävers försämring) i 88,6% av ögonen vid vecka 78. Data efter vecka 78 överensstämde generellt med dessa resultat men antalet deltagande patienter sjönk efter denna tidpunkt. Sammantaget, av de

patienter som avbröt studien, var 18% på grund av biverkningar och 8% på grund av otillräckligt svar på adalimumab-behandlingen.

Livskvalitet

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

Immunogenicitet

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

Pediatrik 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 adalimumab i studien. Patienter kvarstod på stabila doser med NSAID och/eller prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eller maximalt 10 mg/dag). I OL LI fasen fick alla patienter 24 mg/m² upp till maximalt 40 mg adalimumab varannan vecka under 16 veckor. Fördelning av patienter i ålder och minimum, median och maximum doser som administrerades under OL LI fasen presenteras i tabell 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 pediatrikt ACR 30 svar vid vecka 16, kvalificerades till att randomisera in i den dubbelblinda (DB) fasen och fick antingen adalimumab 24 mg/m² upp till maximalt 40 mg, eller placebo varannan vecka under ytterligare 32 veckor eller tills sjukdomsförsämring inträffade. Kriterier för sjukdomsförsämring definierades som en försämring av $\geq 30\%$ från baslinjen hos ≥ 3 av de 6 kriterierna för pediatrik ACR, ≥ 2 aktiva leder, och förbättring av $> 30\%$ i inte fler än 1 av de 6

kriterierna. Efter 32 veckor eller vid sjukdomsförsämring kunde patienterna enrullas 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 pediatrika ACR-svaren (ACR 30/50/70/90) i upp till sex år i OLE fasen hos patienter som fick adalimumab genom hela studien. Totalt 19 patienter av vilka 11 var i åldersgrupp 4–12 år vid baslinjen och 8 av dem var i åldersgrupp 13–17 år vid baslinjen, behandlades 6 år eller längre.

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

pJIA II

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

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

Entesitrelaterad artrit

Säkerhet och effekt av adalimumab utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind studie hos 46 pediatrika patienter (6–17 år) med måttlig entesitrelaterad artrit. Patienter randomiserades till att antingen få 24 mg/m² kroppsytarea av adalimumab upp till maximalt 40 mg, eller placebo, varannan vecka i 12 veckor. Den dubbelblindade perioden följdes av en öppen period där patienter fick 24 mg/m² kroppsytarea av adalimumab upp till maximalt 40 mg varannan vecka subkutan i upp till

ytterligare 192 veckor. Primära endpoint var den procentuella förändringen från baslinjen till vecka 12 av antalet aktiva leder med artrit (svullnad som inte beror på deformitet eller leder med inskränkt rörlighet plus smärta och/eller ömhet), vilket uppnåddes med genomsnittlig procentuell minskning på -62,6% (median för procentuell förändring -88,9%) hos patienter i adalimumab-gruppen jämfört med -11,6% (median för procentuell förändring -50,0%) hos patienterna i placebogruppen. Förbättring i antalet aktiva leder med artrit bibehölls under den öppna perioden till och med vecka 156 för de 26 av 31 (84%) patienter i adalimumab-gruppen som stannade kvar i studien. Även om det inte var statistiskt signifikant, visade majoriteten av patienterna klinisk förbättring i sekundära endpoints såsom antalet entesititer, antalet ömma leder, antalet svullna leder, pediatrik ACR 50-svar och pediatrik ACR 70-svar.

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

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

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

Tabell 27. Effektnät för pediatrika patienter med plackpsoriasis vid vecka 16

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

^a MTX = metotrexat

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

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

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

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

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 adalimumab 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).

Pediatrika patienter med Crohns sjukdom

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

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

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

Effekteresultat

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. Pediatrik 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. Pediatrik CD studie, Diskontinuering av kortikosteroider eller immunomodulerare och fistelremission

	Standarddos 40/20 mg varannan vecka	Lågdos 20/10 mg varannan vecka	P värde¹
Diskontinuering kortikosteroider	N=33	N=38	
Vecka 26	84,8%	65,8%	0,066
Vecka 52	69,7%	60,5%	0,420
Diskontinuering av immunomodulerare²	N=60	N=57	
Vecka 52	30,0%	29,8%	0,983
Fistelremission³	N=15	N=21	
Vecka 26	46,7%	38,1%	0,608
Vecka 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ p värde för standarddos jämfört med lågdos.

² 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 signifikanta ökningar (förbättringar) från baslinje observerades hos båda behandlingsgrupperna för livskvalitet-parametrarna (inklusive IMPACT III).

Ett hundra patienter (n=100) från den pediatrika CD-studien fortsatte in i en oblandad 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.

Pediatrika patienter med ulcerös kolit

Säkerhet och effekt för adalimumab utvärderades i en randomiserad, dubbelblind multicenterstudie på 93 pediatrika 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 effektmåten i studien var klinisk remission enligt PMS (definierat som $PMS \leq 2$ 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, slemhinne-läkning enligt FMS (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 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 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 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 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 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 adalimumabbehandlade 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 öknings (förbättring) från baslinjen i längdtillväxt observerades för de grupper som behandlades med adalimumab, och kliniskt betydelsefulla öknings (förbättring) från baslinjen i BMI observerades för patienter som fick den höga underhållsdosen på maximalt 40 mg (0,6 mg/kg) varje vecka.

Pediatrika patienter med uveit

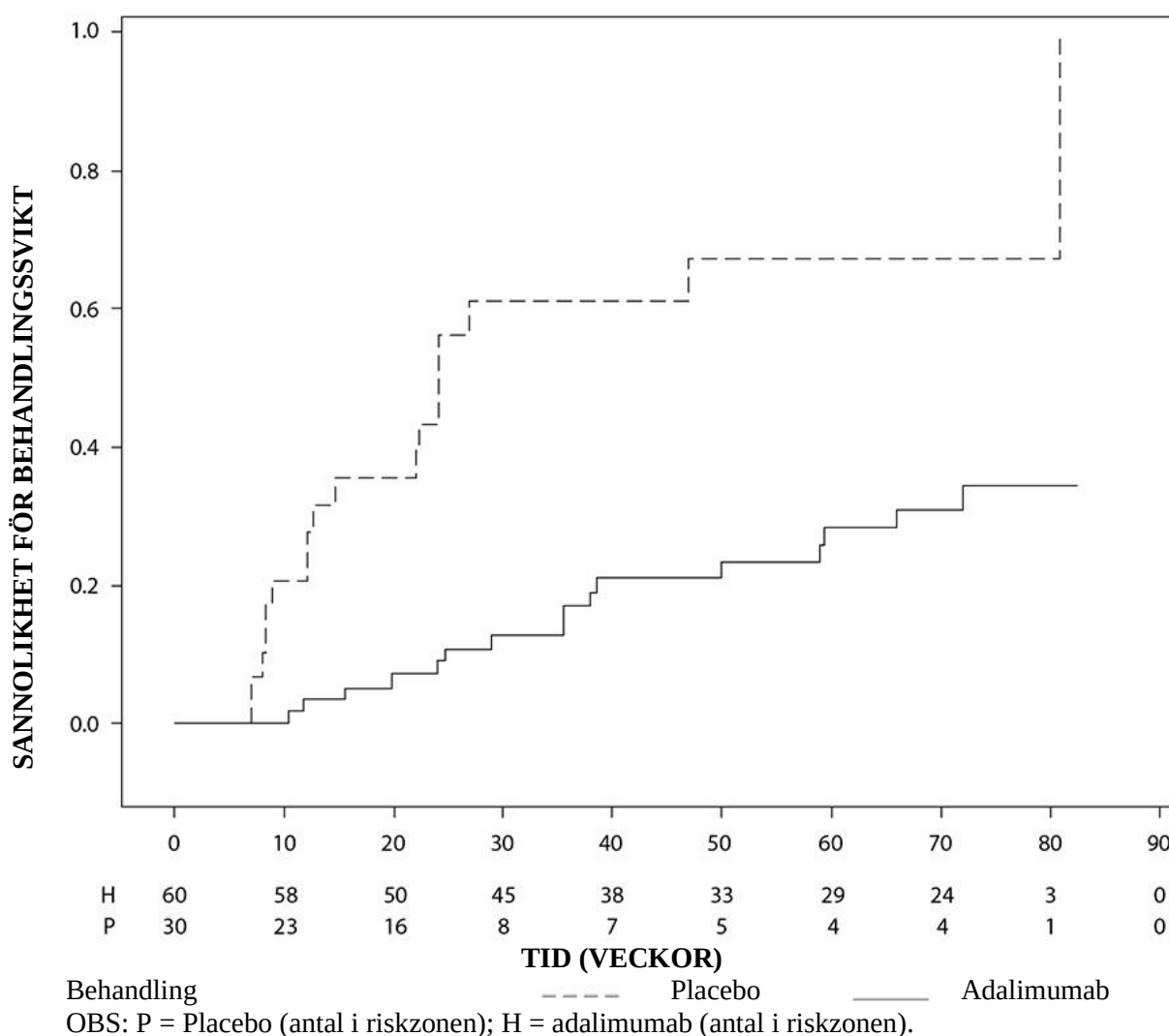
Adalimumabs säkerhet och effekt utvärderades i en randomiserad, dubbelmaskerad, kontrollerad studie med 90 pediatrika patienter från 2 till < 18 års ålder med aktiv JIA-associerad icke-infektiös främre uveit och som inte svarat på minst 12 veckors behandling med metotrexat. Patienterna fick antingen placebo eller 20 mg adalimumab (vid < 30 kg) eller 40 mg adalimumab (vid ≥ 30 kg) varannan vecka i kombination med deras 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 samtidig medicinering 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 uppvisade behandlingssvikt. Adalimumab minskade signifikant risken för behandlingssvikt med 75% jämfört med placebo, vilket framgår av hazardkvoten ($HR = 0,25$ [95% CI: 0,12; 0,49]).

Figur 3. Kaplan-Meier-kurvor som summerar tid till behandlingssvikt i studien på pediatrik uveit



5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption och distribution

Efter subkutan administrering av en singeldos på 40 mg var absorptionen och distributionen av adalimumab långsam och högsta serumkoncentrationen nåddes cirka 5 dagar efter administrering. Den genomsnittliga biotillgängligheten beräknat från tre studier efter administrering av 40 mg adalimumab var 64%. Efter administrering av intravenösa singeldoser i intervallet 0,25 till 10 mg/kg var koncentrationerna dosberoende. Efter doser på 0,5 mg/kg (~40 mg) varierade clearance från 11 till 15 ml/timme, distributionsvolymen (V_{ss}) varierade mellan 5 till 6 liter och medelvärde 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 medelvärde för de lägsta steady-state medelkoncentrationerna ca 5 µg/ml (utan samtidig metotrexat) och 8 till 9 µg/ml (med samtidig metotrexat). Predoskoncentrationen av adalimumab i serum vid steady-state ökade grovt räknat proportionellt med dosen efter subkutan tillförsel av 20, 40 och 80 mg varannan vecka och vid varje vecka.

Efter administrering av 24 mg/m² (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 medelvärde för dalkoncentrationen av adalimumab i serum vid steady-state $5,6 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ (102% CV) (värden uppmättes från vecka 20 till 48). Vid samtidig behandling med metotrexat var medelvärde $10,9 \pm 5,2 \mu\text{g/ml}$ (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 medelvärde för dalkoncentrationerna av adalimumab i serum vid steady-state $6,0 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ (101% CV) utan samtidig behandling med metotrexat och $7,9 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ (71,2% CV) med samtidig användning av metotrexat.

Efter administrering av 24 mg/m^2 (maximalt 40 mg) adalimumab subkutant varannan vecka utan samtidig behandling med metotrexat, hos patienter med entesitrelaterad artrit, 6–17 år, var medelvärde för dalkoncentrationen av adalimumab i serum vid steady state $8,8 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ (värden uppmättes vid vecka 24). Vid samtidig behandling med metotrexat var medelvärde $11,8 \pm 4,3 \mu\text{g/ml}$.

Efter subkutan administrering av 40 mg adalimumab varannan vecka hos vuxna patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit, var medelvärde ($\pm\text{SD}$) för dalkoncentrationen vid steady-state vid vecka 68, $8,0 \pm 4,6 \mu\text{g/ml}$.

Hos vuxna patienter med psoriasis var medelvärde för dalkoncentrationen vid steady-state $5 \mu\text{g/ml}$ under behandling med adalimumab 40 mg varannan vecka som monoterapi.

Efter administrering av $0,8 \text{ mg/kg}$ (maximalt 40 mg) subkutant varannan vecka till pediatrika patienter med kronisk plackpsoriasis var medelvärde $\pm\text{SD}$ för dalkoncentrationen av adalimumab vid steady state cirka $7,4 \pm 5,8 \mu\text{g/ml}$ (79% CV).

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

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

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

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

För patienter som stod kvar på sin randomiseringsbehandling var dal-medelvärde ($\pm\text{SD}$) för adalimumab vid vecka 52 $9,5 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ för standarddosgruppen och $3,5 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$ 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 ($\pm$ SD) av adalimumab vid vecka 52; $15,3 \pm 11,4$ μ g/ml (40/20 mg, varje vecka) och $6,7 \pm 3,5$ μ g/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 μ g/ml under induktionsperioden. Medeldalvärden vid steady-state på ungefär 8 μ g/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 pediatrika patienter med ulcerös kolit var den genomsnittliga dalkoncentrationen av adalimumab i serum vid steady state $5,01 \pm 3,28$ μ g/ml vecka 52. För patienter som fick 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka var den genomsnittliga ($\pm$ SD) dalkoncentrationen av adalimumab i serum vid steady state $15,7 \pm 5,60$ μ g/ml vecka 52.

Hos vuxna patienter med uveit gav en startdos på 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 μ g/ml.

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

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

Exponerings-responsförhållande hos pediatrika patienter

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

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

Eliminering

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

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Adalimumab har inte studerats hos denna patientpopulation.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mononatriumglutamat
Sorbitol (E420)
Metionin
Polysorbat 80
Saltsyra (för pH justering)
Vatten för injektionsvätskor

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 Hulio förfylld spruta eller förfylld injektionspenna kan förvaras vid rumstemperatur upp till högst 25 °C under en period upp till 8 veckor. Den förfyllda sprutan eller den förfyllda injektionspennan måste skyddas från ljus och kasseras om den ej används inom 8-veckorsperioden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Hulio 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Hulio 40 mg injektionsvätska i engångsförfylld spruta med automatiskt nålskydd. Sprutan är tillverkad av cykloolefinpolymerplast med en propp (klorobutylgummi) och nål (rostfritt stål) med nålskydd (butyl/dien blandpolymer och polypropen).

Förpackningar:

- 1 förfylld spruta (med 2 spritsuddar)
- 2 förfyllda sprutor (med 2 spritsuddar)
- 4 förfyllda sprutor (med 2 spritsuddar)
- 6 förfyllda sprutor (med 6 spritsuddar)
- 1 förfylld spruta
- 2 förfyllda sprutor

- 4 förfyllda sprutor
- 6 förfyllda sprutor

Hulio 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Hulio 40 mg lösning för injektion i engångsförfylld injektionspenna innehållande en förfylld spruta. Sprutan inuti pennan är tillverkad av cykloolefinpolymerplast med en propp (klorobutylgummi) och nål (rostfritt stål) med nålskydd (butyl/dien blandpolymer och polypropen).

Förpackningar;

- 1 förfylld injektionspenna (med 2 spritsuddar)
- 2 förfyllda injektionspennor (med 2 spritsuddar)
- 4 förfyllda injektionspennor (med 4 spritsuddar)
- 6 förfyllda injektionspennor (med 6 spritsuddar)
- 1 förfylld injektionspenna
- 2 förfyllda injektionspennor
- 4 förfyllda injektionspennor
- 6 förfyllda injektionspennor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irland
D13 R20R

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Hulio 40 mg injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

EU/1/18/1319/001 (med spritsuddar)
EU/1/18/1319/002 (med spritsuddar)
EU/1/18/1319/003 (med spritsuddar)
EU/1/18/1319/011
EU/1/18/1319/012
EU/1/18/1319/013
EU/1/18/1319/014 (med spritsuddar)
EU/1/18/1319/015

Hulio 40 mg injektionsvätska, lösning, förfylld injektionspenna

EU/1/18/1319/004 (med spritsuddar)
EU/1/18/1319/005 (med spritsuddar)
EU/1/18/1319/006 (med spritsuddar)
EU/1/18/1319/017

EU/1/18/1319/018
EU/1/18/1319/019 (med spritsuddar)
EU/1/18/1319/020

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 17 september 2018
Datum för den senaste förnyelsen: 3 augusti 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

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

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

Kyowa Kirin Co., Ltd.
Takasaki Plant
100-1 Hagiwara-machi
Takasaki
Gunma
370-0013
Japan

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irland

Den tryckta bipacksedeln måste ange namn och adress på tillverkaren som är ansvarig för frisläppning av den specifika batchen.

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 ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

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

Före lansering av Hulio i varje medlemsstat ska innehavaren av godkännandet för försäljning och behörig nationell myndighet vara ense om innehållet och formatet för utbildningsmaterialet, däribland kommunikationsmedier, distributionsmodaliteter och alla andra aspekter av programmet. Utbildningsprogrammet består av ett patientkort.

Patientkortet (vuxna och barn) ska inkludera information om följande huvudområden:

- allvarliga infektioner
- tuberkulos
- cancer
- problem med nervsystemet
- vaccinationer

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Hulio 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
adalimumab

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: mononatriumglutamat, sorbitol (E420), metionin, polysorbat 80, saltsyra och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta

2 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning

Endast för engångsbruk.
För användning till barn

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan 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)**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irland
D13 R20R

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1319/009 förpackning med 1 spruta
EU/1/18/1319/010 förpackning med 2 sprutor

13. BATCHNUMMER

Lot

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

Hulio 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

SPRUTETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Hulio 20 mg injektionsvätska
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,4 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – INJEKTIONSFLASKA, ENKELFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Hulio 40 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning
adalimumab

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

En 0,8 ml injektionsflaska innehåller 40 mg adalimumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: mononatriumglutamat, sorbitol (E420), metionin, polysorbat 80, saltsyra och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

1 steril injektionsspruta

1 steril nål

1 steril flaskadapter

2 spritsuddar

[Text som visas på behållaren i kartongen:]

Injektionsflaska

Nål

Flaskadapter

Bipacksedel

Spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

Förpackningen är endast avsedd för engångsbruk

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL 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.
Förvara injektionsflaskan 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)

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irland
D13 R20R

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1319/008

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG – INJEKTIONSFLASKA, MULTIFÖRPACKNING (MED BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Hulio 40 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning
adalimumab

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

En 0,8 ml injektionsflaska innehåller 40 mg adalimumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: mononatriumglutamat, sorbitol (E420), metionin, polysorbat 80, saltsyra och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

Multiförpackning: 2 förpackningar med en injektionsflaska i varje.

Varje förpackning innehåller:

1 injektionsflaska

1 steril injektionsspruta

1 steril nål

1 steril flaskadapter

2 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

Varje förpackning är endast avsedd för engångsbruk

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL 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.
Förvara injektionsflaskan 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)**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irland
D13 R20R

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1319/007 2 injektionsflaskor (2 förpackningar med 1 injektionsflaska)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

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

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
INNERKARTONG – INJEKTIONSFLASKA, MULTIFÖRPACKNING (UTAN BLUE BOX)**

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Hulio 40 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning
adalimumab

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

En 0,8 ml injektionsflaska innehåller 40 mg adalimumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: mononatriumglutamat, sorbitol (E420), metionin, polysorbat 80, saltsyra och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

1 steril injektionsspruta

1 steril nål

1 steril flaskadapter

2 spritsuddar

Del av multiförpackning, får inte säljas separat.

[Text som visas på behållaren i kartongen:]

Hulio

Injektionsflaska

Nål

Flaskadapter

Bipacksedel

Spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

Endast för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL 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.
Förvara injektionsflaskan i yttreförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irland
D13 R20R

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1319/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR FLASKETIKETT
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

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

40 mg/0,8 ml

6. ÖVRIGT

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Hulio 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
adalimumab

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: mononatriumglutamat, sorbitol (E420), metionin, polysorbat 80, saltsyra och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta, 2 spritsuddar

2 förfyllda sprutor, 2 spritsuddar

4 förfyllda sprutor, 4 spritsuddar

6 förfyllda sprutor, 6 spritsuddar

1 förfylld spruta

2 förfyllda sprutor

4 förfyllda sprutor

6 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL 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.
Förvara 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)**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irland
D13 R20R

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1319/001 förpackning med en spruta (med spritsuddar)
EU/1/18/1319/002 förpackning med 2 sprutor (med spritsuddar)
EU/1/18/1319/003 förpackning med 6 sprutor (med spritsuddar)
EU/1/18/1319/011 förpackning med en spruta
EU/1/18/1319/012 förpackning med 2 sprutor
EU/1/18/1319/013 förpackning med 4 sprutor
EU/1/18/1319/014 förpackning med 4 sprutor (med spritsuddar)
EU/1/18/1319/015 förpackning med 6 sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING**

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Hulio 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 SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR SPRUTETIKETT
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Hulio 40 mg injektionsvätska
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

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

0,8 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG – FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Hulio 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
adalimumab

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: mononatriumglutamat, sorbitol (E420), metionin, polysorbat 80, saltsyra och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld injektionspenna, 2 spritsuddar
2 förfyllda injektionspennor, 2 spritsuddar
4 förfyllda injektionspennor, 4 spritsuddar
6 förfyllda injektionspennor, 6 spritsuddar
1 förfylld penna
2 förfyllda pennor
4 förfyllda pennor
6 förfyllda pennor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL 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.

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)

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irland
D13 R20R

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1319/004 förpackning med 1 penna (med spritsuddar)
EU/1/18/1319/005 förpackning med 2 pennor (med spritsuddar)
EU/1/18/1319/006 förpackning med 6 pennor (med spritsuddar)
EU/1/18/1319/016 förpackning med 1 penna
EU/1/18/1319/017 förpackning med 2 pennor
EU/1/18/1319/018 förpackning med 4 pennor
EU/1/18/1319/019 förpackning med 4 pennor (med spritsuddar)
EU/1/18/1319/020 förpackning med 6 pennor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Hulio 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 SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Hulio 40 mg injektionsvätska
adalimumab
Subkutan användning
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,8 ml

6. ÖVRIGT

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Hulio 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta adalimumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan ditt barn ges detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för henne/honom.

- 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 Hulio ges till ditt barn och under behandling med Hulio. Behåll detta **Patientkort** tillsammans med dig eller ditt barn hela tiden och fyra månader efter den förste injektionen av Hulio.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar ditt barns.
- Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

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

1. Vad Hulio är och vad det används för

Hulio innehåller den aktiva substansen adalimumab. Adalimumab är ett läkemedel som verkar på kroppens immunsystem (försvar).

Hulio är avsett för behandling av de inflammatoriska sjukdomarna som beskrivs nedan:

- Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (barnreumatisk ledsjukdom)
- Entesitrelaterad artrit (muskel-, senfästes- och ledinflammation)
- Barn och ungdomar med plackpsoriasis
- Barn och ungdomar med Crohns sjukdom (inflammation i tarmen)
- Barn och ungdomar med uveit (inflammation i ögat)

Den aktiva substansen i Hulio, 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 (TNF α), som är involverat i immunförsvaret och finns i förhöjda nivåer vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan. Genom att binda till TNF α , kan Hulio minska den inflammatoriska processen vid dessa sjukdomar.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna som ofta först uppstår i barndomen.

Hulio används för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos patienter från 2 års ålder. Ditt barn kanske först får andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel

inte fungerar tillräckligt, kommer ditt barn att få Hulio för att behandla sin polyartikulära juvenil idiopatisk artrit.

Din läkare kommer avgöra om Hulio ska användas tillsammans med metorexat eller ensamt.

Entesitrelaterad artrit

Entesitrelaterad artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna och där senor och ligament fäster mot skelettytan.

Hulio används för att behandla entesitrelaterad artrit hos patienter från 6 års ålder. Ditt barn kanske först får andra läkemedel mot sin sjukdom, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt, kommer ditt barn att få Hulio för att behandla sin entesitrelaterade artrit.

Barn och ungdomar med 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. Psoriasis tros orsakas av en störning i kroppens immunsystem som leder till en ökad produktion av hudceller.

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

Barn och ungdomar med Crohns sjukdom

Crohns sjukdom är en inflammatorisk sjukdom i tarmarna.

Hulio är indicerat för behandling av måttlig till svår Crohns sjukdom hos barn och ungdomar 6-17 år.

Ditt barn kanske först får andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt, kommer ditt barn att få Hulio för att minska tecken och symtom på sjukdomen.

Barn och ungdomar med uveit

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

Hulio används för att behandla barn från 2 års ålder med kronisk icke infektiös uveit (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). Hulio fungerar genom att minska denna inflammation.

Ditt barn kanske först får andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt, kommer ditt barn att få Hulio för att minska tecken och symtom på sjukdomen.

Hulio används för att behandla:

- barn och ungdomar i åldern 2 till 17 års ålder med kronisk icke-infektiös uveit där inflammationen påverkar främre delen av ögat.

2. Vad du behöver veta innan ditt barn ges Hulio

Använd inte Hulio

- Om ditt barn är allergisk mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om ditt barn har en allvarlig infektion, inklusive tuberkulos (se ”Varningar och försiktighet”). Det är viktigt att du talar om för din läkare om ditt barn har symtom på infektioner, t.ex. feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem.
- Om ditt barn har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att berätta för din läkare om ditt barn har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma (se ”Varningar och försiktighet”).

Varningar och försiktighet

Tala med ditt barns läkare eller apotekspersonal innan Hulio används.

Allergiska reaktioner

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

Infektioner

- Om ditt barn har någon infektion, inklusive kroniska infektioner eller lokala infektioner (t.ex. bensår) måste du rådgöra med läkare innan man börjar med Hulio. Om du är osäker, kontakta läkare.
- Ditt barn kanske lättare får infektioner medan han/hon får behandling med Hulio. Denna risk kan öka ifall han/hon har försämrad lungfunktion. Dessa infektioner kan vara allvarliga och inkludera:
 - tuberkulos
 - infektioner orsakade av virus, svamp, parasiter eller bakterier
 - andra ovanliga smittsamma organismer och sepsis (blodförgiftning)

I sällsynta fall kan dessa infektioner bli livshotande. Det är viktigt att berätta för läkare om ditt barn får symtom såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär. Läkaren kan råda dig att tillfälligt sluta använda Hulio.

- Tala om för läkare ifall ditt barn bor eller reser i regioner där svampinfektioner såsom histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos är ständigt närvarande (endemiska).
- Upplys läkare om ditt barn tidigare har haft problem med återkommande infektioner eller andra åkommor som ökar risken för infektioner.
- Ditt barn och hans/hennes läkare bör vara extra uppmärksam på tecken på infektion under tiden ditt barn behandlas med Hulio. Det är viktigt att berätta för läkare om ditt barn får symtom såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär.

Tuberkulos

- Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Hulio, kommer läkaren att undersöka ditt barn för tecken och symtom på tuberkulos innan behandling med Hulio påbörjas. Denna inkluderar en omfattande sjukdomshistoria och lämpliga undersökningar

(t.ex. lungröntgen och en tuberkulintest). Utförandet och resultaten av dessa tester ska anges på ditt barns **patientkort**.

- Det är mycket viktigt att du berättar för läkare om ditt barn någonsin har haft tuberkulos, eller om han/hon har varit i nära kontakt med någon som har haft tuberkulos. Om ditt barn har aktiv tuberkulos, använd inte Hulio.
- Tuberkulos kan utvecklas under behandling även om ditt barn har fått förebyggande behandling mot tuberkulos.
- Om symtom på tuberkulos (t.ex. ihållande hosta, viktminskning, likgiltighet lätt feber), eller om någon annan infektion uppkommer under eller efter behandlingen, måste du genast berätta detta för läkare.

Hepatit B virus

- Tala om för läkare ifall ditt barn är bärare av hepatit B virus (HBV), ifall han/hon har en aktiv HBV-infektion eller om du tror att han/hon löper risk att få HBV.
 - Läkaren kommer att testa ditt barn för HBV. Hulio kan orsaka reaktivering av HBV hos personer som bär på detta virus.
 - I vissa sällsynta fall, speciellt ifall ditt barn tar andra läkemedel som hämmar immunsystemet, kan reaktivering av HBV vara livshotande.

Operationer eller tandingrepp

- Om ditt barn snart ska genomgå en operation eller ett tandingrepp, informera läkare om att han/hon tar Hulio. Läkare kan råda att tillfälligt sluta använda Hulio.

Demyelinerande sjukdom

- Om ditt barn har eller utvecklar en demyelinerande sjukdom (en sjukdom som påverkar de isolerande lagren runt nerverna, såsom multipel skleros (MS)), kommer ditt barns läkare att göra en bedömning om han/hon kan få eller ska fortsätta behandlas med Hulio. Berätta omedelbart för läkaren om ditt barn får symtom såsom synförändringar, 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 Hulio.
 - Kontrollera med läkare innan ditt barn vaccineras.
 - Det rekommenderas att barn, om möjligt, vaccineras enligt gällande riktlinjer för allmän vaccination före behandling med Hulio påbörjas.
 - Om du har fått Hulio under din graviditet, så 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 att du använde Hulio under din graviditet så att de kan bestämma när ditt nyfödda barn ska vaccineras.

Hjärtsvikt

- Det är viktigt att tala om för läkare om ditt barn har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma. Om ditt barn har mild hjärtsvikt och behandlas med Hulio, måste hans/hennes hjärtproblem övervakas noggrant av läkare. Om han/hon utvecklar nya symtom eller om symtom på hjärtsvikt förvärras (t.ex. andfåddhet eller svullna fötter), måste du kontakta läkare omedelbart. Läkaren kommer att avgöra om ditt barn bör få Hulio.

Feber, blåmärken, blödning eller blekhet

- Hos vissa patienter klarar inte kroppen att tillverka tillräckligt antal blodceller som hjälper kroppen att bekämpa infektioner eller stoppa ditt barns blödningar. Om ditt barn får feber som inte går ner, får blåmärken eller blöder lätt eller ser mycket blek ut, ring läkare omedelbart. 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 Hulio 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 ditt barn behandlas med Hulio 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 Hulio. Vissa av dessa patienter behandlades också med azatioprin eller merkaptopurin.
- Berätta för läkare om ditt barn tar azatioprin eller merkaptopurin tillsammans med Hulio.
- Fall av icke-melanom hudcancer har förekommit hos patienter som behandlas med Hulio. Om nya hudsår uppstår under eller efter behandling eller ifall existerande födelsemärken eller hudsår ändrar utseende, berätta detta för läkare.
- Om nya hudsår uppstår under eller efter behandling eller ifall existerande hudsår ändrar utseende, berätta detta för 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 ditt barn har KOL, eller är storrökare, ska du diskutera med din läkare huruvida det är lämpligt att behandla ditt barn med TNF-blockerare.

Autoimmuna sjukdomar

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

Andra läkemedel och Hulio

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

Ditt barn ska inte använda Hulio tillsammans med läkemedel som innehåller de aktiva substanserna anakinra eller abatacept på grund av den ökade risken för allvarliga infektioner. Om du har frågor, kontakta läkare.

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

Graviditet och amning

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

Hulio innehåller natrium och sorbitol

Varje injektionsflaska med Hulio innehåller 19,1 mg sorbitol. Sorbitol är en källa till fruktos. Om ditt barn inte tål vissa sockerarter, eller om ditt barn har diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom som gör att man inte kan bryta ner fruktos, kontakta läkare innan ditt barn använder detta läkemedel.

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

3. Hur du använder Hulio

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker angående instruktionerna eller om du har några frågor. Läkare kan förskriva en annan styrka av Hulio om ditt barn behöver en annan dosering.

Barn och ungdomar med juvenil idiopatisk artrit

Barn och ungdomar från 2-17 års ålder som väger från 10 kg upp till 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Hulio är 20 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar från 2-17 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Hulio är 40 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med entesitrelaterad artrit

Barn och ungdomar från 6-17 års ålder som väger från 15 kg upp till 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Hulio är 20 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar från 6-17 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Hulio är 40 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med plackpsoriasis

Barn och ungdomar 4–17 års ålder som väger från 15 kg upp till 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Hulio är en startdos på 20 mg följt av 20 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar 4–17 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Hulio är en startdos på 40 mg följt av 40 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med Crohns sjukdom

Barn och ungdomar 6–17 års ålder som väger mindre än 40 kg

Den vanliga doseringen är 40 mg (som två 20 mg injektioner på samma dag) initialt följt av 20 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs så kan ditt barns läkare förskriva en startdos på 80 mg (som fyra 20 mg-injektioner samma dag) följt av 40 mg två veckor senare.

Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka. Beroende på hur ditt barn reagerar så kan ditt barns läkare öka doseringen till 20 mg varje vecka.

Barn och ungdomar 6–17 års ålder som väger 40 kg eller mer

Den vanliga doseringen är 80 mg (som fyra 20 mg-injektioner samma dag) initialt följt av 40 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs så kan ditt barns läkare förskriva en startdos på 160 mg (som åtta 20 mg injektioner på samma dag eller som fyra 20 mg injektioner per dag under två dagar i följd) följt av 80 mg (som fyra 20 mg injektioner på samma dag) två veckor senare.

Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka. Om denna dos inte fungerar tillfredsställande, så kan ditt barns läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med uveit

Barn och ungdomar från 2-17 års ålder som väger mindre än 30 kg

Den vanliga doseringen av Hulio är 20 mg varannan vecka tillsammans med metotrexat.

Ditt barns läkare kan också ordinera en startdos på 40 mg (som två 20 mg injektioner på samma dag) som ges en vecka före start av den vanliga dosen. Hulio rekommenderas användas tillsammans med metotrexat.

Barn och ungdomar från 2-17 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den vanliga doseringen av Hulio är 40 mg varannan vecka tillsammans med metotrexat.

Ditt barns läkare kan också ordinera en startdos på 80 mg som kan ges en vecka före start av den vanliga dosen på 40 mg varannan vecka. Hulio rekommenderas användas tillsammans med metotrexat.

Hur Hulio ges

Hulio ges via en injektion under huden (via subkutan injektion).

Detaljerade instruktioner för hur du injicerar Hulio finns i Bruksanvisning.

Om du har använt mer Hulio än du borde

Om du råkar injicera ditt barn med Hulio oftare än du borde, kontakta läkare eller apotekspersonal och berätta för dem att ditt barn har fått för mycket. Ta alltid med dig den ytterkartongen, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Hulio

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

Om du slutar att använda Hulio

Beslutet att sluta använda Hulio ska diskuteras med ditt barns läkare. Ditt barns symtom kan återkomma om han/hon slutar använda Hulio.

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 Hulio-injektionen.

Uppsök omedelbart läkare om du får något av följande tecken på allergisk reaktion eller hjärtsvikt:

- allvarliga utslag, nässelutslag
- svullet ansikte, svullna händer, fötter
- ansträngd andning, svårt att svälja
- andnöd vid ansträngning eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar

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

- tecken på infektion såsom feber, illamående, sår, tandproblem, brännande känsla då man kissar svaghets- eller trötthetskänsla eller hosta
- tecken på nervproblem såsom stickningar, känselbortfall, dubbelseende, arm eller bensvaghet
- tecken på hudcancer såsom 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 Hulio.

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, infektion i halsen, 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 säsongallergi)
- 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
- onormalt muskelsönderfall
- systemisk lupus erythematosus (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 ögonnervs-inflammation och Guillain-Barré syndrom som kan orsaka muskelsvaghet, känselrubbningar, stickningar i armar och överkropp)
- hjärtattack (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 (svullnad i 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)
- Kaposi sarkom, en sällsynt cancer förknippad med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden
- leversvikt
- förvärrande av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (ser ut som hudutslag och åtföljs av muskelsvaghet)
- viktökning (för de flesta patienter var viktökningen liten).

Rapportering av biverkningar

Om ditt barn 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 Hulo ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etikett/ kartong efter EXP.

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), så kan en Hulo förfylld spruta förvaras vid rumstemperatur (upp till 25°C) under högst 8 veckor – säkerställ att den skyddas från ljus. Då den tas ur kylskåpet för förvaring i rumstemperatur, **måste sprutan användas inom 8 veckor 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.

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 mononatriumglutamat, sorbitol, metionin, polysorbat 80, saltsyra och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 – ”Hulo innehåller natrium och sorbitol”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Hulo 20 mg injektionsvätska, lösning (injektion) i förfylld spruta tillhandahålls i en steril lösning med 20 mg adalimumab löst i 0,4 ml klar eller något opaliserande, färglös till svagt brunaktigt gul lösning.

Hulio förfylld spruta är en plastspruta med en propp och nål med nålskydd. Varje förpackning innehåller 1 eller 2 förfyllda sprutor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Hulio finns också tillgänglig som injektionsflaska för användning till barn eller som förfylld injektionspenna.

Innehavare av godkännande för försäljning

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irland
D13 R20R

Tillverkare

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irland

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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

Bruksanvisning

Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Läkare, sjuksköterska eller annan sjukvårdspersonal kommer först att visa dig hur du injicerar med Hulio förfylld spruta. Fråga läkaren eller sjuksköterskan om det är någonting du inte förstår.

Tillåt inte att ditt barn injicerar sig själv förrän du är säker på att han/hon förstår hur man förbereder och ger injektionen. Efter genomgången träning kan injektionen ges av dig själv eller av en annan person, till exempel en familjemedlem eller vårdgivare.

Varje förfylld spruta är endast avsedd för engångsbruk och innehåller en dos om 20 mg adalimumab.

Blanda inte Hulio lösningen med något annat läkemedel.

För att komma ihåg vilken veckodag (vilka veckodagar) Hulio ska injiceras kan det hjälpa att göra en anteckning i en kalender eller dagbok.

Innan du börjar

Leta upp ett tyst väl upplyst ställe med en ren och plan arbetsyta. Lägg fram alla saker du behöver för att ge dig själv eller få injektionen.

Du behöver följande:

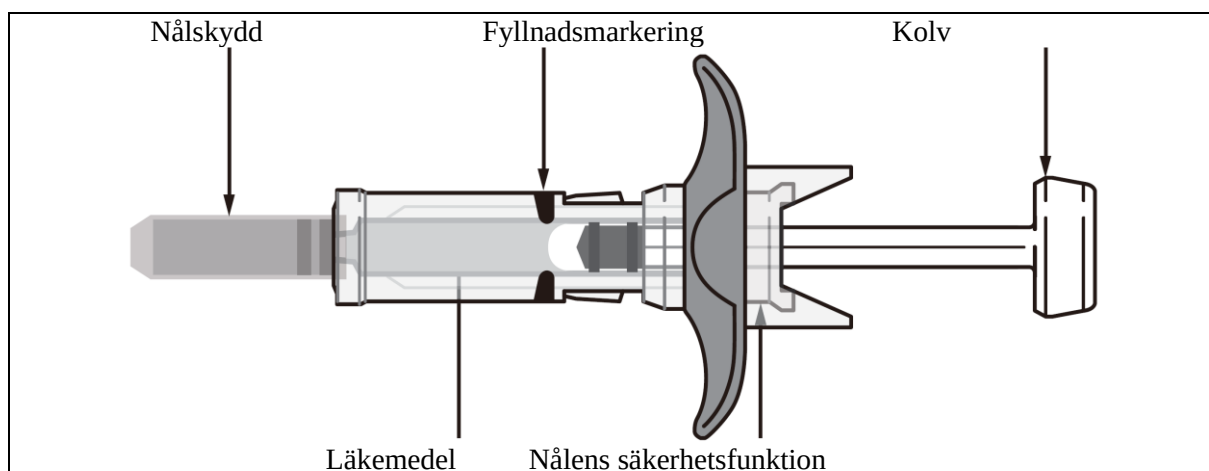
- 1 förfylld spruta
- 1 spritsudd (ingår inte i Hulio förpackningen)
- 1 behållare för vasst avfall (ingår inte i Hulio förpackningen)
- 1 gasbinda eller bomullstuss (ingår inte i Hulio förpackningen)

Om du inte har alla saker som du behöver, rådfråga sjuksköterska eller apotekspersonal.

Förbered den förfyllda sprutan

De förfyllda sprutorna ska förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

- Ta ut en förfylld spruta ur kylskåpet minst 30 minuter före du ska använda den och låt innehållet uppnå rumstemperatur.
 - Använd INTE andra värmekällor såsom mikrovågsugn eller hett vatten för att värma sprutan.
 - Sätt INTE tillbaka sprutan i kylskåpet efter att den uppnått rumstemperatur.
- Kontrollera utgångsdatum på sprutan.
 - Använd INTE sprutan om utgångsdatum är passerat.
- Kontrollera sprutan för att säkerställa att läkemedlet är vid eller nära fyllnadsmarkeringen (du kan behöva skaka försiktigt för att se vätskan) och att vätskan är klar, färglös och fri från partiklar.
 - Använd INTE sprutan om läkemedlet inte är nära fyllnadsmarkeringen.
 - Använd INTE sprutan om vätskan är grumlig, missfärgad eller innehåller partiklar.

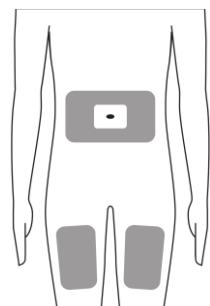


Injektionssteg

Följ stegen nedan noggrant varje gång du injicerar Hulio förfylld spruta:

Steg 1 - Välj och förbered ett injektionsställe

Hulio förfylld spruta ska injiceras under huden. Det ska injiceras i låret eller magen.



Magen eller låren

Du ska växla och byta injektionsställe varje gång. Den nya injektionen ska ges minst 3 cm från det förra injektionsstället.

Om du injicerar på magen, välj ett ställe som ligger minst 5 cm från naveln.

- Injicera INTE i ett område där huden är röd, har blåmärke eller är hård eller öm.
- Injicera INTE på ärr eller bristningar.
- Om ditt barn har psoriasis, injicera INTE på upphöjda, tjocka, röda eller flagnande hudområden eller skadad hud.
- Injicera INTE genom kläder. Rulla tillbaka kläder som kan störa injektionsstället.

Steg 2 – Tvätta händerna

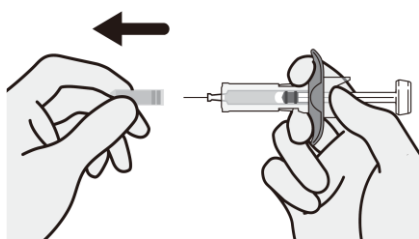
Tvätta händerna med tvål och vatten

Steg 3 – Förbered ett injektionsställe

Torka av injektionsstället med spritsudden.

- Vänta tills huden torkat av sig själv, blås inte huden torr.
- Rör INTE området igen före injektionen.

Steg 4 – Ta bort skyddet från nålen



Dra nålskyddet rakt av sprutan. Några droppar vätska kan komma ut ur nålen, detta är normalt. Det är också normalt att se luftbubblor.

- Ta INTE bort nålskyddet förrän du är redo att injicera.
- Vrid eller böj INTE nålskyddet när du tar bort det, detta kan skada nålen.
- Rör INTE och drag INTE kolven bakåt.
- Sätt INTE tillbaka skyddet och vidrör INTE nålen med fingrarna och låt INTE nålen vidröra någonting.
- Ta INTE bort luftbubblor.
- Använd INTE den förfyllda sprutan om den tappats efter att skyddet tagits bort.

Steg 5 – Ta tag i injektionsstället



Ta försiktigt tag i injektionsstället så att en upphöjning bildas. Håll stadigt.

Steg 6 – Tryck in nålen i injektionsstället



Håll sprutan i 45 graders vinkel mot injektionsstället. Tryck in nålen i huden med en snabb rörelse som om det var en dartpil.

Var försiktig när du trycker in nålen så att du inte injicerar i fingrarna som håller i injektionsstället.

Steg 7 – Injicera Hوليو

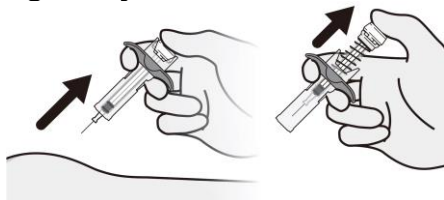


När nålen är helt intryckt, släpp huden.

Tryck sakta ner kolven helt tills **allt läkemedel är injicerat** och sprutan är tom.

- Om kolven inte trycks helt ner kommer säkerhetsfunktionen som skyddar nålen inte att aktiveras efter injektionen.
- Flytta INTE på och vrid eller rotera INTE sprutan under injektionen.

Steg 8 – Injektionen är klar, ta bort sprutan



Dra bort sprutan från injektionsstället i samma vinkel som den stacks in och tag bort tummen från kolven.

Varje förfylld spruta har en säkerhetsfunktion som kommer att dra tillbaka nålen och skydda den när kolven släpps. Om nålen inte dras tillbaka, placera försiktigt den använda sprutan i en behållare för vasst avfall för att undvika skada.

Om en liten blödning från injektionsstället uppstår efter injektionen, använd en bit gasbinda eller en bomullstuss och tryck lätt på injektionsstället i några sekunder. Gnugga INTE injektionsstället. Sätt ett plåster på injektionsstället vid behov.

Steg 9 – Kasta sprutan och skyddet

Kasta den använda sprutan och skyddet i en behållare för vasst avfall.

Kontakta sjukvårdspersonalen för instruktioner om hur du kasserar en full behållare för vasst avfall på rätt sätt.

- Återanvänd INTE sprutan.
- Sätt INTE tillbaka nålskyddet.
- Kasta INTE behållaren för vasst avfall i hushållssoporna.
- Behållaren för vasst avfall får INTE återanvändas.
- Förvara alltid behållaren för vasst avfall utom syn- och räckhåll för barn.



Bipacksedel: Information till patienten

Hulio 40 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning adalimumab

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

- 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 Hulio ges till ditt barn och under behandling med Hulio. Ha kortet med dig/se till att ditt barn har det med sig hela tiden och under 4 månader efter ditt barns sista injektion med Hulio.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar ditt barns.
- Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Hulio är och vad det används för

Hulio innehåller den aktiva substansen adalimumab. Adalimumab är ett läkemedel som verkar på kroppens immunsystem (försvar).

Hulio är avsett för behandling av följande inflammatoriska sjukdomar:

- barn i åldern 2–17 år med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit
- barn i åldern 6–17 år med entesitrelaterad artrit
- barn i åldern 6–17 år med Crohns sjukdom
- barn i åldern 4–17 år med plackpsoriasis
- ungdomar i åldern 12–17 år med hidradenitis suppurativa
- barn i åldern 6–17 år med ulcerös kolit
- barn i åldern 2–17 år med kronisk icke-infektiös uveit som påverkar ögats framsida.

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

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

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit är inflammatoriska sjukdomar i lederna som ofta först uppstår i barndomen.

Hulio används för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos barn och ungdomar i åldern 2–17 år och entesitrelaterad artrit hos barn och ungdomar i åldern 6–17 år. Ditt barn kanske först får andra läkemedel mot sin sjukdom, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt, kommer ditt barn att få Hulio för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit eller entesitrelaterad artrit.

Barn med Crohns sjukdom

Crohns sjukdom är en inflammatorisk sjukdom i tarmarna.

Hulio används för behandling av Crohns sjukdom hos barn i åldern 6–17 år. Ditt barn får först andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt, kommer ditt barn att få Hulio för att minska tecken och symtom på Crohns sjukdomen.

Barn med plackpsoriasis

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

Hulio används för att behandla svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar 4–17 år där läkemedel som appliceras på huden och ljusbehandling inte har fungerat tillräckligt bra eller inte är lämpligt.

Ungdomar med 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 bröstet, armhålor, insidan av låren, ljumsken och rumpan. Ärrbildning kan också uppstå i de påverkade områdena.

Hulio används för att behandla hidradenitis suppurativa hos ungdomar från 12 års ålder. Hulio kan minska antalet knölar och bölder som sjukdomen orsakar samt smärtan som ofta är kopplad till sjukdomen. Patienter kanske först får andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt kommer patienterna att få Hulio.

Barn och ungdomar med ulcerös kolit

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen. Hulio används för att behandla måttlig till svår ulcerös kolit hos barn 6–17 år. Ditt barn kanske först får andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt, kommer ditt barn att få Hulio för att minska tecken och symtom på sjukdomen.

Kronisk icke-infektiös uveit som påverkar främre delen av ögat

Icke-infektiös uveit är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat. Inflammationen leder till försämrad syn och/eller förekomst av floaters i ögat (svarta prickar eller stripiga linjer som rör sig över synfältet). Hulio fungerar genom att minska denna inflammation.

Hulio används för att behandla barn i åldern 2–17 år med kronisk icke-infektiös uveit där inflammationen påverkar främre delen av ögat.

2. Vad du behöver veta innan du ger Hulio till ditt barn

Ge inte Hulio

- Om ditt barn är allergiskt mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- Om ditt barn har en svår infektion, inklusive tuberkulos (se ”Varningar och försiktighet”). Det är viktigt att du talar om för läkare om ditt barn har symtom på infektioner, t.ex. feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem.
- Om ditt barn har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att berätta för läkare om ditt barn har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma (se ”Varningar och försiktighet”).

Varningar och försiktighet

Tala med ditt barns läkare eller apotekspersonal innan Hulio används.

Allergisk reaktion

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

Infektioner

- Om ditt barn har någon infektion, inklusive kroniska eller lokala infektioner (t.ex. bensår) måste du rådgöra med läkare innan du börjar med Hulio. Om du är osäker, kontakta läkare.
- Ditt barn kanske lättare får infektioner medan han/hon får behandling med Hulio. Denna risk kan öka ifall ditt barn har försämrad lungfunktion. Dessa infektioner kan vara allvarliga och inkludera tuberkulos, infektioner orsakade av virus, svamp, parasiter eller bakterier, eller andra ovanliga smittsamma organismer och sepsis (blodförgiftning) som i sällsynta fall kan bli livshotande. Det är viktigt att berätta för läkare om ditt barn får symtom såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär. Läkaren kan råda dig att tillfälligt sluta använda Hulio.

Tuberkulos (TB)

- Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med adalimumab, kommer läkaren att undersöka ditt barn för tecken och symtom på tuberkulos innan behandling med Hulio 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 barns patientkort. Det är mycket viktigt att du berättar för läkare om ditt barn någonsin har haft tuberkulos, eller om han/hon har varit i nära kontakt med någon som har haft tuberkulos. Tuberkulos kan utvecklas under behandling även om ditt barn har fått förebyggande behandling mot tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktminskning, apati, lätt feber), eller om någon annan infektion uppkommer under eller efter behandlingen, måste du genast berätta detta för läkare.

Resor/återkommande infektioner

- Tala om för läkare ifall ditt barn bor eller reser i regioner där svampinfektioner såsom histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos är vanliga.
- Uppllys läkare om ditt barn tidigare har haft problem med återkommande infektioner eller andra åkommor som ökar risken för infektioner.

Hepatit B virus

- Tala om för läkare ifall ditt barn är bärare av hepatit B virus (HBV), ifall han/hon har en aktiv HBV-infektion eller om du tror att han/hon löper risk att få HBV. Läkaren kommer att testa ditt barn för hepatit B. Hulio kan orsaka reaktivering av HBV hos personer som bär på detta virus. I vissa sällsynta fall, speciellt ifall ditt barn tar andra läkemedel som hämmar immunsystemet, kan reaktivering av HBV vara livshotande.

Operation eller tandingrepp

- Om ditt barn snart ska genomgå en operation eller ett tandingrepp, informera läkare om att han/hon tar Hulio. Läkaren kan råda att tillfälligt sluta använda Hulio.

Demyelinerande sjukdom

- Om ditt barn har eller utvecklar en demyeliniserande sjukdom (en sjukdom som påverkar det isolerande skiktet runt nerverna) såsom multipel skleros (MS), kommer läkare att avgöra om han/hon ska få eller fortsätta få Hulio. Berätta omedelbart för läkare om ditt barn får symtom så som ändringar i synen, svaghet i armar eller ben, eller domningar eller stickningar någonstans på kroppen.

Vaccination

- Vissa vacciner som innehåller levande men försvagade former av bakterier eller virus kan orsaka infektioner och ska inte ges under behandlingen med Hulio.
- Kontrollera med läkare innan ditt barn vaccineras.
- Det rekommenderas att barn, om möjligt, vaccineras enligt gällande riktlinjer för allmän vaccination före behandling med Hulio påbörjas.
- Om ditt barn har fått Hulio under sin graviditet, så kan ditt barns nyfödda barn ha en ökad risk för att få en sådan infektion i upp till fem månader efter den sista dosen hon fick under graviditeten. Det är viktigt att du berättar för barnläkaren och annan sjukvårdspersonal om att ditt barn använde Hulio under graviditet så att de kan bestämma när ditt barns nyfödda barn ska vaccineras.

Hjärtsvikt

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

Feber, blåmärken, blödning eller blekhet

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

Cancer

- Mycket sällsynta fall av vissa cancertyper har förekommit hos barn och vuxna som tar adalimumab eller andra TNF α -blockerare. Patienter med svårare reumatoid artrit som har haft sjukdomen under längre tid kan ha en förhöjd risk att utveckla lymfom (cancer som påverkar lymfsystemet) och leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg). Om ditt barn behandlas med Hulio så kanske risken ökar för att utveckla lymfom, leukemi eller annan cancertyp. Vid sällsynta tillfällen har en specifik och svår typ av lymfom observerats hos vissa patienter som använder adalimumab. Vissa av dessa patienter behandlades också med azatioprin eller merkaptopurin. Berätta för läkare om ditt barn tar azatioprin eller merkaptopurin tillsammans med Hulio.
- Även fall av icke-melanom hudcancer har förekommit hos patienter som behandlas med adalimumab. Om nya hudsår uppstår under eller efter behandling eller ifall existerande födelsemärken eller hudsår ändrar utseende, berätta detta för läkare.

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

Autoimmun sjukdom

- Vid sällsynta tillfällen kan behandling med adalimumab resultera i lupusliknande syndrom. Kontakta din läkare om symtom som ihållande oförklarliga utslag, feber, ledvärk eller trötthet uppstår.

Andra läkemedel och Hulio

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

Ditt barn ska inte använda Hulio tillsammans med läkemedel som innehåller de aktiva substanserna anakinra eller abatacept. Samtidig användning av Hulio och anakinra eller abatacept rekommenderas inte på grund av den eventuella ökade risken för infektioner, inklusive allvarliga infektioner, och andra eventuella samverkningar mellan läkemedlen. Om du har frågor, kontakta läkare.

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

Graviditet och amning

- Ditt barn bör överväga att använda adekvat preventivmetod för att förhindra att bli gravid och fortsätta använda det minst 5 månader efter den sista behandlingen med Hulio.
- Om ditt barn är gravid, tror sig vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga hennes läkare innan hon använder detta läkemedel.
- Hulio 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.
- Hulio kan användas under amning.
- Om ditt barn får Hulio under sin graviditet, så kan hennes nyfödda barn ha en ökad risk för att få en infektion.
- Det är viktigt att du berättar för barnläkaren och annan sjukvårdspersonal om att hon använde Hulio under sin graviditet innan det nyfödda barnet ska vaccineras. För mer information om vacciner se avsnittet ”Varningar och försiktighet”.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Hulio innehåller natrium och sorbitol

Varje injektionsflaska med Hulio innehåller 38,2 mg sorbitol. Sorbitol är en källa till fruktos. Om ditt barn inte tål vissa sockerarter, eller om ditt barn har diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom som gör att man inte kan bryta ner fruktos, kontakta läkare innan ditt barn använder detta läkemedel.

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

3. Hur du använder Hulio

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker angående instruktionerna eller om du har några frågor. Läkaren kan ordinera en annan styrka av Hulio om ditt barn behöver en annan dosering.

Barn och ungdomar med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Barn och ungdomar 2–17 år som väger från 10 kg till mindre än 30 kg:

Den rekommenderade doseringen av Hulio är 20 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar 2–17 år ålder som väger 30 kg eller mer:

Den rekommenderade doseringen av Hulio är 40 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med entesitrelaterad artrit

Barn och ungdomar 6–17 år som väger från 15 kg till mindre än 30 kg:

Den rekommenderade doseringen av Hulio är 20 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar 6–17 år som väger 30 kg eller mer:

Den rekommenderade doseringen av Hulio är 40 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med Crohns sjukdom

Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg:

Den vanliga doseringen är 40 mg initialt följt av 20 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs så kan ditt barns läkare ordinera en startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg två veckor senare.

Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka. Om denna dos inte är tillräcklig kan ditt barns läkare öka doseringen till 20 mg varje vecka.

Barn och ungdomar 6–17 år som väger 40 kg eller mer:

Den vanliga doseringen är 80 mg initialt (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs så kan ditt barns läkare ordinera en startdos på 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller som två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd) följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare.

Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka. Om denna dos inte är tillräcklig kan ditt barns läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med plackpsoriasis

Barn och ungdomar 4–17 år som väger från 15 kg till mindre än 30 kg:

Den rekommenderade doseringen av Hulio är en startdos på 20 mg följt av 20 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar 4–17 år som väger 30 kg eller mer:

Den rekommenderade doseringen av Hulio är en startdos på 40 mg följt av 40 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.

Ungdomar med hidradenitis suppurativa (12–17 år som väger minst 30 kg)

Den rekommenderade doseringen av Hulio är en startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg varannan vecka med start en vecka senare. Om denna dos inte är tillräcklig kan ditt barns läkare öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Det rekommenderas att man dagligen använder en bakteriedödande lösning på de påverkade områdena.

Barn och ungdomar med ulcerös kolit

Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger mindre än 40 kg

Den vanliga doseringen av Hulio är 80 mg (som två 40 mg injektioner samma dag) initialt, följt av 40 mg (som en 40 mg injektion) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.

Patienter som fyller 18 år medan de står på 40 mg varannan vecka ska fortsätta med sin ordinerade dos.

Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer

Den vanliga doseringen av Hulio är 160 mg (som fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd) initialt, följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 80 mg varannan vecka.

Patienter som fyller 18 år medan de står på 80 mg varannan vecka ska fortsätta med sin ordinerade dos.

Barn och ungdomar med kronisk icke-infektiös uveit

Barn och ungdomar 2–17 år som väger mindre än 30 kg:

Den vanliga doseringen av Hulio är 20 mg varannan vecka tillsammans med metotrexat.

Ditt barns läkare kan också ordinera en startdos på 40 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen.

Barn och ungdomar 2–17 år som väger 30 kg eller mer:

Den vanliga doseringen av Hulio är 40 mg varannan vecka tillsammans med metotrexat.

Ditt barns läkare kan också ordinera en startdos på 80 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen.

För patienter som ordinerats en hel 40 mg dos finns Hulio också tillgängligt som 40 mg förfylld injektionspenna och 40 mg förfylld spruta på apoteket.

Hur Hulio ges

Hulio ges via en injektion under huden (subkutan användning).

Detaljerade instruktioner för hur Hulio injiceras finns i Bruksanvisning.

Om du har använt för stor mängd av Hulio

Om du av misstag råkat injicera ditt barn med Hulio oftare än läkaren har ordinerat, kontakta läkare eller apotekspersonal och berätta att ditt barn har fått för mycket. Ta alltid med dig den yttre kartongen eller läkemedlet, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Hulio

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

Om ditt barn slutar att använda Hulio

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

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

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De flesta biverkningar är milda till måttliga. Vissa kan emellertid vara allvarliga och kräva brådskande behandling.

Biverkningar kan uppträda upp till 4 månader eller längre tid efter den sista Hulio injektionen.

Uppsök omedelbart läkare om ditt barn får något av följande tecken på allergisk reaktion eller hjärtsvikt:

- allvarliga utslag, nässelutslag
- svullet ansikte, svullna händer eller fötter
- svårt att andas eller svälja
- blekhet, yrsel, långvarig feber, blåmärken eller att man lätt får blödningar.
- andnöd vid ansträngning eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar.

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

- tecken och symtom på infektion såsom feber, illamående, sår, tandproblem, brännande känsla då man kissar, svaghets- eller trötthetskänsla eller hosta
- symtom på nervproblem såsom stickningar, domning, dubbelseende eller arm- eller bensvaghet
- tecken på hudcancer såsom 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 med 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, infektion i halsen, lunginflammation)
- onormala blodprovresultat
- 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
- milda allergiska reaktioner (inklusive säsongsalergi)
- uttorkning
- humörsvängningar (inklusive depression)
- oro
- problem att sova
- känselstörningar såsom stickningar, myrkrypningar eller domning
- migrän
- nervrotskompression (inklusive smärta i korsryggen och bensmärta);
- synstörningar
- inflammation i ögat/ögonlocket eller ögonsvullnad
- yrsel (känsla av att rummet snurrar)
- känsla av att hjärtat slår snabbt
- högt blodtryck
- hudrodnad
- blodpropp
- blödning (blodansamling utanför blodkärlen);
- hosta
- astma
- andfåddhet;
- blödning i magtarmkanalen;
- matsmältningsbesvär, uppblåshet, halsbränna
- magsyre-reflux (sura uppstötningar)
- torra ögon och torr mun
- blåmärken;
- kliande utslag;
- klåda, hudinflammation (inklusive eksem)
- sköra finger- och tånaglar;
- ökad svettning
- håravfall
- nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis (röd flagnande hud)
- muskelspasmer
- blod i urinen
- njurproblem
- bröstsmärta;
- ödem (vätskeansamling);
- feber;
- sänkt antal blodplättar (trombocyter) vilket ökar risken för blödning eller blåmärken;
- långsam sårhäkning.

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);
- melanom;
- lymfom (cancer som påverkar lymfsystemet)
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (oftast som sarkoidos)
- vaskulit (inflammation i blodkärlen)
- skakningar
- neuropati (nervskada)
- stroke

- hörselbortfall, ringande öron
 - oregelbundna hjärtslag
 - lungsjukdom som ger andfåddhet (inklusive inflammation)
 - lungemboli (blockering i en lungartär)
 - överdriven vätskeansamling runt lungorna
 - inflammation i bukspottkörteln
 - svårighet att svälja
 - gallblåseinflammation, gallstenar
 - fettlever (fettansamling i levercellerna)
 - nattliga svettningar
 - ärr
 - onormalt muskelsönderfall
 - systemisk lupus erythematosus (inklusive inflammation av huden, hjärtat, lungor, leder och andra organsystem)
 - sömnavbrott;
 - impotens.
- inflammationer.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg)
- allvarlig allergisk reaktion med chock;
- multipel skleros
- nervrubbing (såsom ögonnervsinflammation och Guillain-Barré syndrom som kan orsaka muskelsvaghet, känselrubbingar, stickningar i armar och överkropp)
- hjärtattack (hjärtat slutar pumpa)
- lungfibros (ärrbildning i lungan)
- håll på tarmen
- hepatit (leverinflammation)
- reaktivering av hepatit B;
- autoimmun hepatit (leverinflammation orsakad av kroppens eget immunsystem);
- kutan vaskulit (inflammation av blodkärlen i huden)
- Stevens-Johnson syndrom
- Ansiktsödem (svullnad av ansiktet) associerad med allergiska reaktioner;
- inflammatoriska hudutslag
- lupus-liknande syndrom
- 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)
- Merkel-cellcarcinom (en sorts hudcancer)
- Kaposi sarkom, en sällsynt cancer förknippad med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden
- leversvikt
- förvärrade hudutslag som åtföljs av muskelsvaghet
- viktökning (för de flesta patienter var viktökningen liten).

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Hulio 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 injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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 mononatriumglutamat, sorbitol, metionin, polysorbat 80, saltsyra och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 – ”Hulio innehåller natrium och sorbitol”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Hulio 40 mg injektionsvätska, lösning (injektion) i injektionsflaskor tillhandahålls i en steril lösning med 40 mg adalimumab löst i 0,8 ml klar eller något opaliserande, färglös till svagt brunaktigt gul lösning.

Hulio injektionsflaska är gjord av glas och har en gummipropp. Hulio tillhandahålls i förpackningar med 1 eller 2 lådor. Varje låda innehåller 1 injektionsflaska, 1 steril injektionsspruta, 1 steril nål, 1 steril flaskadaptor och 2 spritsuddar.

Hulio finns även tillgänglig i förfylld spruta eller förfylld injektionspenna.

Innehavare av godkännande för försäljning

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irland
D13 R20R

Tillverkare

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irland

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

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

Bruksanvisning

Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Läkare, sjuksköterska eller annan sjukvårdspersonal kommer att visa dig hur du förbereder injektionen och ger den till ditt barn. De kommer också att informera dig om vilken mängd (volym) som ordinerats.

Försök inte att injicera ditt barn förrän du är säker på att du förstår hur man gör detta. Efter genomgången träning kan injektionen ges av dig själv eller av en annan person, till exempel en familjemedlem eller vårdgivare.

Varje injektionsflaska innehåller en dos om 40 mg adalimumab.

Blanda inte något annat läkemedel i samma spruta eller injektionsflaska som Hulio lösningen.

För att komma ihåg vilken dag (vilka dagar) Hulio ska injiceras kan det hjälpa att göra en anteckning i en kalender eller dagbok.

Innan du börjar

Se till att du vet vilken mängd som ordinerats. Om du inte vet mängden, STANNA här och fråga läkaren.

Leta upp ett tyst väl upplyst ställe med en ren och plan arbetsyta. Lägg fram alla saker du behöver för att ge injektionen.

Du behöver följande:

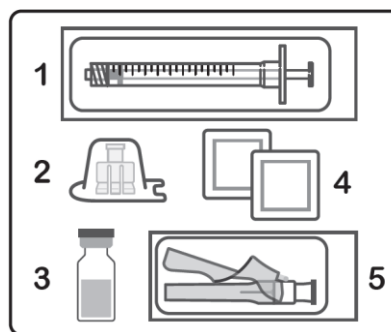
- 1 låda med en Hulio injektionsflaska för pediatrik användning
- 1 behållare för vasst avfall (ingår inte i Hulio förpackningen)
- 1 gasbinda eller bomullstuss (ingår inte i Hulio förpackningen)

Om du inte har alla saker som du behöver, rådfråga sjuksköterska eller apotekspersonal.

Förbered Hulio injektionen

Varje låda med en Hulio injektionsflaska innehåller:

- 1 spruta (1)
- 1 flaskadaptor (2)
- 1 injektionsflaska av Hulio lösning (3)
- 2 spritsuddar (4)
- 1 nål (5)



Hulio förpackningarna ska förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) tills de ska användas.

- Ta ut en låda med en injektionsflaska ur kylskåpet minst 30 minuter före du ska använda den och låt innehållet uppnå rumstemperatur. Om det finns en låda till i kartongen, för en framtida injektion, sätt genast in denna tillbaka i kylskåpet.
 - Använd INTE andra värmekällor såsom mikrovågsugn eller hett vatten för att värma injektionsflaskan.
 - Sätt INTE tillbaka injektionsflaskan i kylskåpet efter att den uppnått rumstemperatur.
- Kontrollera utgångsdatum på injektionsflaskan.
 - Använd INTE injektionsflaskan om utgångsdatum är passerat.
- Kontrollera att vätskan i injektionsflaskan är klar, färglös och fri från partiklar.
 - Använd INTE injektionsflaskan om vätskan är grumlig, missfärgad eller innehåller partiklar.

Injektionssteg

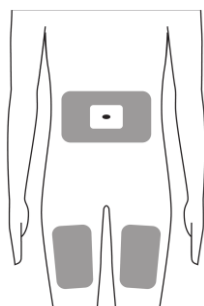
Följ stegen nedan noggrant varje gång du injicerar Hulio:

Steg 1 – Välj och förbered ett injektionsställe

Hulio ska injiceras under huden. Det ska injiceras i låret eller magen.

Du ska växla och byta injektionsställe varje gång. Den nya injektionen ska ges minst 3 cm från det förra injektionsstället.

Om du injicerar på magen, välj ett ställe som ligger minst 5 cm från naveln.



Magen eller låren

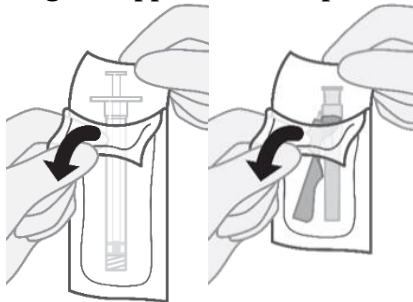
- Injicera INTE i ett område där huden är röd, har blåmärke eller är hård eller öm.
- Injicera INTE på ärr eller bristningar.
- Om ditt barn har psoriasis, injicera INTE på upphöjda, tjocka, röda eller flagnande hudområden eller skadad hud.
- Injicera INTE genom kläder. Rulla tillbaka kläder som kan störa injektionsstället.

Steg 2 – Tvätta händerna

Tvätta händerna noggrant med tvål och vatten

Förbered Huliodosen för injektion

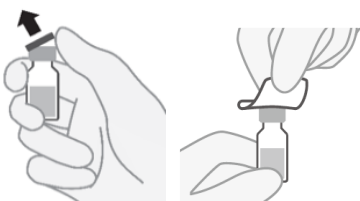
Steg 3 – Öppna delvis förpackningarna med spruta och nål



Öppna delvis förpackningen innehållande sprutan från änden närmast den vita kolven. Öppna den genomskinliga plasten endast så mycket så att den vita kolven syns. Ta INTE sprutan ur förpackningen.

Öppna delvis förpackningen innehållande nålen från änden närmast den gula sprutfattningen. Öppna den genomskinliga plasten endast så mycket så att den gula sprutfattningen syns. Ta INTE nålen ur förpackningen.

Steg 4 – Öppna injektionsflaskans lock och torka av proppen

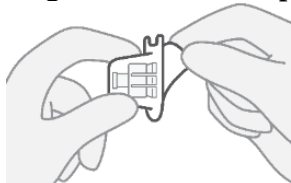


Tryck bort det vita plastlocket från injektionsflaskan så att proppen på injektionsflaskan syns.

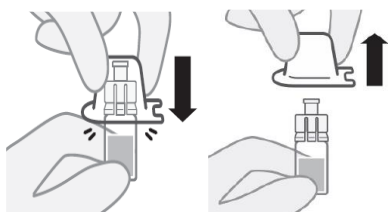
Använd en av spritsuddarna för att torka av proppen och placera sedan injektionsflaskan på en plan yta.

- Rör INTE proppen efter avtorkning med spritsudden.

Steg 5 – Fäst flaskadaptorn på injektionslaskan



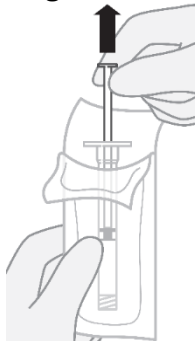
Plocka bort fliken på flaskadaptorn men ta INTE ut flaskadaptorn.



Medan flaskadaptorn ännu är kvar i den genomskinliga förpackningen, koppla den till proppen genom att trycka adaptorn över injektionsflaskan tills den klämts fast.

När du är säker på att adaptorn sitter fast i injektionsflaskan, lyft bort förpackningen. Sätt försiktigt ner flaskan med flaskadaptorn på en plan arbetsyta. Var försiktig så den inte välter.

Steg 6 – Dra ut kolven till rätt dos + 0,1 ml

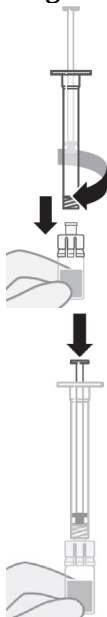


Håll sprutförpackningen och dra SAKTA ut den vita kolven till 0,1 ml mer än den ordinerade dosen. (t.ex. om den ordinerade dosen är 0,5 ml, dra ut den vita kolven till 0,6 ml).

Dra INTE ut den vita kolven helt och hållet ur sprutan.

- Om den vita kolven är helt utdragen ur sprutan, kasta sprutan och kontakta apoteket du får Hulio ifrån för att få en annan spruta. Försök INTE att föra in den vita kolven igen.

Steg 7 – Fäst sprutan till flaskadaptorn och tryck in kolven



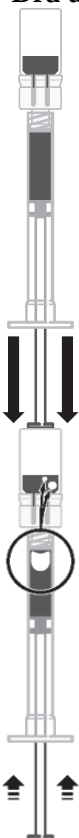
Håll sprutan i det graderade området och dra ut den ur förpackningen.

- Håll INTE sprutan i den vita kolven.

För in sprutspetsen i flaskadaptorn och vrid sprutan medurs tills den sitter stadigt.

- Dra INTE åt för hårt.
Tryck kolven hela vägen ner. Detta steg är viktigt för att få korrekt dos.

Steg 8 – Dra ut kolven för att dra upp dosen + 0,1 ml



Håll kolven intryckt och vänd injektionsflaskan med sprutan upp och ner.

Dra SAKTA ut kolven för att dra upp Hulio lösningen i sprutan. Dra kolven till 0,1 ml mer än den ordinerade dosen (t.ex. om den ordinerade dosen är 0,5 ml, dra ut kolven till 0,6 ml).

Du kommer att bestämma volymen till den ordinerade dosen i ett senare steg.

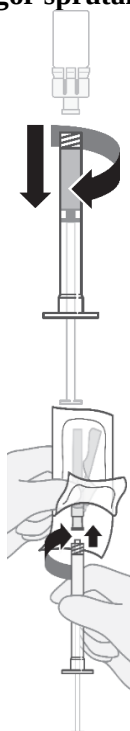
Om det finns luftbubblor i sprutan, tryck kolven helt tillbaka in så att lösningen trycks tillbaka in i injektionsflaskan.

Upprepa detta steg för att dra tillbaka lösningen i sprutan genom att SAKTA dra ut kolven.

Om du igen ser luftbubblor i lösningen kan du upprepa detta steg upp till 3 gånger.

- Håll INTE sprutan i kolven.
- Skaka INTE sprutan.
- Om den vita kolven är helt utdragen ur sprutan, kasta sprutan och kontakta apoteket du får Hulio ifrån för att få en annan spruta. Försök INTE att föra in den vita kolven igen.

Steg 9 – Lösgör sprutan från flaskadaptorn och fäst nålen



Ta bort flaskadaptorn genom att vrida den av sprutan.

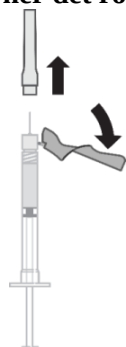
- Rör INTE sprutspetsen.
- Håll INTE sprutan i den vita kolven.

Fäst nålen på sprutan genom att placera sprutans spets i den gula sprutfattningen på nålen. Vrid sprutan tills nålen är ordentligt fäst.

- När nålen sitter ordentligt på sprutan, ta bort den genomskinliga nålförpackningen.

Dosförberedelse

Steg 10 - vik ner det rosa skyddet och ta av nålskyddet



Håll sprutan med nålen pekandes uppåt.

Vik ner det rosa skyddet och ta bort nålskyddet genom att dra det rakt upp. Vrid INTE nålskyddet.

- Rör INTE nålen.
- Sätt INTE tillbaka nålskyddet på nålen efter att det tagits bort.

Steg 11 – Kontrollera och drag upp rätt dos

Håll sprutan i ögonnivå med nålen pekandes uppåt så att mängden vätska syns tydligt.

Kontrollera igen den ordinerade läkemedelsdosen på receptet.

Tryck in kolven försiktigt tills sprutan innehåller den ordinerade mängden vätska. Extra vätska kan komma ur nålen medan kolven trycks in. Var försiktig så att du inte sprutar ut lösning i ögonen.

Placera försiktigt sprutan på en ren plan yta.

- Torka INTE av nålen eller sprutan.

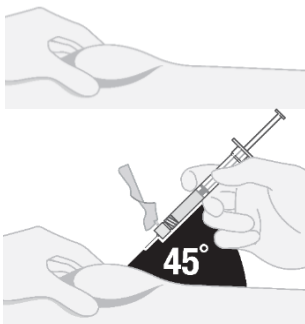
Injicera Hulio

Steg 12 – Förbered injektionsstället

Torka av huden på injektionsstället med en ny spritsudd.

- Vänta tills huden torkat av sig själv, blås inte huden torr.
- Rör INTE området igen före injektionen.

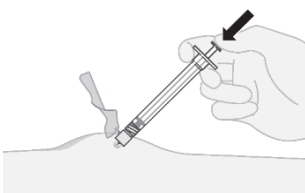
Steg 13 – Ta tag i injektionsstället



Ta försiktigt tag i det rengjorda hudområdet och håll stadigt.

Håll sprutan i 45 graders vinkel mot injektionsstället och tryck nålen hela vägen in i huden med en snabb, kort rörelse.

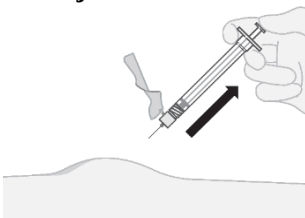
Steg 14 - Tryck ner kolven för att injicera lösningen



Släpp huden.

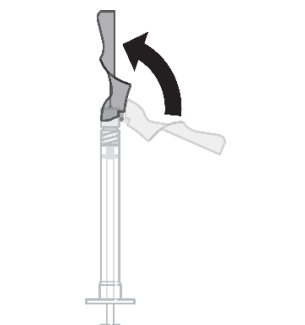
Tryck ner den vita kolven för att injicera Hulio tills sprutan är tom.

Steg 15 – Injektionen är klar, dra bort sprutan, vik tillbaka skyddet



När sprutan är tom, dra bort sprutan och nålen från huden. Om en liten blödning från injektionsstället uppstår efter injektionen, använd en bit gasbinda eller bomullstuss och tryck lätt på injektionsstället i några sekunder.

- Gnugga INTE injektionsstället.



Vik försiktigt tillbaka det rosa nålskyddet över nålen tills det klämts fast. Lägg ner sprutan med nål på arbetsytan.

- Sätt INTE tillbaka det genomskinliga nålskyddet på nålen.

Kasta använt material

Steg 16 – Kasta sprutan och nålen

Varje injektionsflaska, spruta, flaskadaptor och nål är endast avsedda för engångsbruk. Dessa får ALDRIG återanvändas.

Lägg den använda sprutan med nål, injektionsflaska och flaskadaptor i en behållare för vasst avfall.

- Kasta INTE behållaren för vasst avfall i vanliga hushållssopor.
- Återanvänd INTE behållaren för vasst avfall.
- Förvara alltid behållaren för vasst avfall utom syn- och räckhåll för barn.
- Kasta allt annat använt material och tomma förpackningar i dina vanliga hushållssopor.



Bipacksedel: Information till patienten

Hulio 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta adalimumab

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 Hulio ges till dig och under behandling med Hulio. Ha kortet med dig hela tiden och under 4 månader efter din sista injektion med Hulio.
- 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 Hulio är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Hulio
3. Hur du använder Hulio
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Hulio ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

1. Vad Hulio är och vad det används för

Hulio innehåller den aktiva substansen adalimumab. Adalimumab är ett läkemedel som verkar på kroppens immunsystem (försvar).

Hulio är avsett för behandling av följande inflammatoriska sjukdomarna:

- reumatoid artrit
- polyartikulär juvenil idiopatisk artrit
- entesitrelaterad artrit
- ankyloserande spondylit
- axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit
- psoriasisartrit
- psoriasis
- hidradenitis suppurativa
- Crohns sjukdom
- ulcerös kolit
- icke-infektiös uveit hos vuxna och barn

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

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

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Hulio används för att behandla reumatoid artrit hos vuxna. Om du har måttlig till svår aktiv reumatoid artrit, kommer du i första hand att få andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt, kommer du att få Hulio för att behandla din reumatoid artrit.

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

Hulio kan bromsa skadan av brosk och skelett i lederna som sjukdomen orsakar och förbättra fysisk funktion.

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

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit är inflammatoriska sjukdomar i lederna som ofta först uppstår i barndomen.

Hulio används för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos barn och ungdomar i åldern 2–17 år och entesitrelaterad artrit hos barn och ungdomar i åldern 6–17 år. Du kanske först får andra läkemedel mot sin sjukdom, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt, kommer du att få Hulio för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit eller entesitrelaterad artrit.

Ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit

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

Hulio används för att behandla ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på 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 så kommer du att få Hulio för att minska tecken och symtom på din sjukdom.

Psoriasisartrit

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

Hulio används för att behandla psoriasisartrit hos vuxna. Hulio kan bromsa skadan på brosk och ben i leden orsakad av sjukdomen, och förbättra den fysiska funktionen.

Plackpsoriasis hos vuxna och barn

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

Hulio används för att behandla måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna. Hulio används också för att behandla svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar 4–17 år där läkemedel som appliceras på huden och ljusbehandling inte har fungerat tillräckligt bra eller inte är lämpligt.

Hidradenitis suppurativa hos vuxna och ungdomar

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 bröstet, armhålorna, insidan av låren, ljumsken och rumpan. Ärrbildning kan också uppstå i de påverkade områdena.

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

Crohns sjukdom hos vuxna och barn

Crohns sjukdom är en inflammatorisk sjukdom i tarmen.

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

Ulcerös kolit hos vuxna och barn

Ulcerös kolit är en inflammatorisk tarmsjukdom.

Hulio används för att behandla ulcerös kolit hos vuxna och barn i åldern 6-17 år. Om du har ulcerös kolit kommer du först att få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt så kommer du att få Hulio för att minska tecken och symtom från din sjukdom.

Icke-infektiös uveit hos vuxna och barn

Icke-infektiös uveit är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat. Inflammationen kan leda till försämrad syn och/eller förekomst av floaters i ögat (svarta prickar eller stripiga linjer som rör sig över synfältet). Hulio fungerar genom att minska denna inflammation.

Hulio används för att behandla:

- vuxna med icke-infektiös uveit där inflammationen påverkar bakre delen av ögat
- barn och ungdomar 2–17 år med kronisk icke-infektiös uveit där inflammationen påverkar främre delen av ögat.

2. Vad du behöver veta innan du använder Hulio

Använd inte Hulio

- om du är allergiskt mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en svår infektion, inklusive tuberkulos (se ”Varningar och försiktighet”). Det är viktigt att du talar om för 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 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 Hulio.

Allergisk reaktion

Om du får allergiska reaktioner med symtom såsom trånghets känsla i bröstet, väsande andning, yrsel, svullnad eller utslag, ska du sluta injicera Hulio och kontakta 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 läkare innan du börjar med Hulio. Om du är osäker, kontakta läkare.
- Du kanske lättare får infektioner medan du får behandling med Hulio. 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, eller andra ovanliga smittsamma organismer och sepsis (blodförgiftning) som i sällsynta fall kan bli livshotande. Det är viktigt att berätta för läkare om du får symtom såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär. Läkaren kan råda dig att tillfälligt sluta använda Hulio.

Tuberkulos (TB)

- 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 Hulio 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. Det är mycket viktigt att du berättar för läkare om du någonsin har haft tuberkulos, eller om du har varit i nära kontakt med någon som har haft tuberkulos. Tuberkulos kan utvecklas under behandling även om du har fått förebyggande behandling mot tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktnedgång, apati, lätt feber), eller om någon annan infektion uppkommer under eller efter behandlingen, måste du genast berätta detta för läkare.

Resor/återkommande infektioner

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

Hepatit B virus

- Tala om för 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. Läkaren kommer att testa dig för hepatit B. Adalimumab kan orsaka reaktivering av HBV hos personer som bär på detta virus. I vissa sällsynta fall, speciellt ifall du tar andra läkemedel som hämmar immunsystemet, kan reaktivering av HBV vara livshotande.

Äldre över 65 år

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

Operation eller tandingrepp

- Om du snart ska genomgå en operation eller ett tandingrepp, informera läkare om att du tar Hulio. Läkaren kan råda att tillfälligt sluta använda Hulio.

Demyelinerande sjukdom

- Om du har eller utvecklar en demyelinerande sjukdom (en sjukdom som påverkar det isolerande skiktet runt nerverna) såsom multipel skleros (MS), kommer läkare att avgöra om du ska få eller fortsätta få Hulio. 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.

Vaccination

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

Hjärtsvikt

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

Feber, blåmärken, blödning eller blekhet

- Hos vissa patienter klarar inte kroppen att tillverka tillräckligt antal blodceller som hjälper till 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 ringa läkare. Läkaren kan då besluta att behandlingen ska avbrytas.

Cancer

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

Autoimmun sjukdom

- I sällsynta fall kan behandling med adalimumab resultera i lupusliknande syndrom. Kontakta din läkare om symtom som ihållande oförklarliga utslag, feber, ledvärk eller trötthet uppstår.

Barn och ungdomar

- Ge inte Hulio till barn under 2 år med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och kronisk icke-infektiös uveit.
- Ge inte Hulio till barn under 6 år med entesitrelaterad artrit och Crohns sjukdom.
- Ge inte Hulio till barn under 4 år med plackpsoriasis.

- Ge inte Hulio till barn under 12 år med hidradenitis suppurativa.
- Använd inte 40 mg förfylld spruta om andra doseringar än 40 mg rekommenderats.

Andra läkemedel och Hulio

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

Du ska inte använda Hulio tillsammans med läkemedel som innehåller de aktiva substanserna anakinra eller abatacept. Samtidig användning av Hulio och anakinra eller abatacept rekommenderas inte på grund av den eventuella ökade risken för infektioner, inklusive allvarliga infektioner, och andra eventuella samverkningar mellan läkemedlen. Om du har frågor, kontakta läkare.

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

Graviditet och amning

- Du bör överväga att använda adekvat preventivmetod för att förhindra graviditet när du använder Hulio och fortsätta använda det i minst 5 månader efter den sista behandlingen med Hulio.
- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.
- Hulio 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.
- Hulio kan användas under amning.
- Om du får Hulio under din graviditet, så kan ditt nyfödda barn ha en ökad risk för att få en infektion.
- Det är viktigt att du berättar för barnläkaren och annan sjukvårdspersonal om att du använde Hulio under din graviditet innan ditt nyfödda barn ska vaccineras. (För mer information om vacciner se avsnittet ”Varningar och försiktighet”).

Körförmåga och användning av maskiner

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

Hulio innehåller natrium och sorbitol

Varje förfylld spruta med Hulio innehåller 38,2 mg sorbitol. Sorbitol är en källa till fruktos. Om du (eller ditt barn) inte tål vissa sockerarter, eller om du (eller ditt barn) har diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom som gör att man inte kan bryta ner fruktos, kontakta läkare innan du (eller ditt barn) använder detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per förfylld spruta, d.v.s är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Hulio

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Läkaren kan ordinera en annan styrka av Hulio om du behöver en annan dosering.

Vuxna med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit

Den vanliga doseringen för vuxna med dessa sjukdomar är 40 mg adalimumab givet varannan vecka som en enkel dos.

Vid reumatoid artrit används metotrexat fortsättningsvis tillsammans med Hulio. Om läkaren beslutar att metotrexat inte är lämpligt kan Hulio användas ensamt.

Om du har reumatoid artrit och du inte får metotrexat tillsammans med Hulio så kan läkaren besluta att ge dig 40 mg adalimumab varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Barn och ungdomar 2–17 år som väger från 10 kg till mindre än 30 kg:

Den rekommenderade doseringen av Hulio är 20 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar 2–17 år som väger 30 kg eller mer:

Den rekommenderade doseringen av Hulio är 40 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med entesitrelaterad artrit

Barn och ungdomar 6–17 år som väger från 15 kg till mindre än 30 kg:

Den rekommenderade doseringen av Hulio är 20 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar 6–17 år som väger 30 kg eller mer:

Den rekommenderade doseringen av Hulio är 40 mg varannan vecka.

Vuxna med psoriasis

Den vanliga dosen för vuxna med psoriasis är en startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) som följs av 40 mg som ges varannan vecka och som börjar en vecka efter startdosen. Du ska fortsätta injicera Hulio så länge som läkaren ordinerar detta. Om denna dos inte är tillräcklig kan läkaren öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med plackpsoriasis

Barn och ungdomar 4–17 år som väger från 15 kg till mindre än 30 kg:

Den rekommenderade doseringen av Hulio är en startdos på 20 mg, följt av 20 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar 4–17 år som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Hulio är en startdos på 40 mg, följt av 40 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.

Vuxna med hidradenitis suppurativa

Den vanliga dosen för hidradenitis suppurativa är en startdos på 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare. Efter ytterligare två veckor fortsätter behandlingen med en dosering på 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka, enligt läkarens ordination.

Det rekommenderas att du använder en bakteriedödande lösning dagligen på de områden som är påverkade.

Ungdomar med hidradenitis suppurativa 12–17 år som väger minst 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Hulio är en startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg varannan vecka med start en vecka senare. Om denna dos inte är tillräcklig kan läkaren öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Det rekommenderas att man dagligen använder en bakteriedödande lösning på de påverkade områdena.

Vuxna med Crohns sjukdom

Den vanliga doseringen för Crohns sjukdom är 80 mg (som två 40 mg injektioner samma dag) initialt, följt av 40 mg varannan vecka med start två veckor senare. Ifall en snabbare effekt är nödvändig, kan läkaren ordinera en startdos på 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare och därefter 40 mg varannan vecka. Om denna dos inte är tillräcklig kan läkaren öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med Crohns sjukdom

Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg:

Den vanliga doseringen är 40 mg initialt följt av 20 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs så kan läkaren ordinera en startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg två veckor senare.

Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka. Om denna dos inte är tillräcklig kan läkaren öka doseringen till 20 mg varje vecka.

Barn och ungdomar 6–17 år som väger 40 kg eller mer

Den vanliga doseringen är 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) initialt följt av 40 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs så kan din läkare ordinera en startdos på 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller som två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd) följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare.

Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka. Om denna dos inte är tillräcklig kan läkaren öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Patienter som behöver en mindre dos än 40 mg ska använda Hulio 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta eller Hulio 40 mg/0,8 ml injektionsflaska.

Vuxna med ulcerös kolit

Den vanliga doseringen med Hulio för vuxna med ulcerös kolit är 160 mg initialt (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller som två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd) följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare samt därefter 40 mg varannan vecka. Om denna dos inte är tillräcklig kan läkaren öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med ulcerös kolit

Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger mindre än 40 kg

Den vanliga doseringen av Hulio är 80 mg initialt (som två 40 mg injektioner samma dag), följt av 40 mg (som en 40 mg injektion) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.

Patienter som fyller 18 år medan de står på 40 mg varannan vecka ska fortsätta med sin ordinerade dos.

Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer

Den vanliga doseringen av Hulio är 160 mg initialt (som fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd), följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 80 mg varannan vecka.

Patienter som fyller 18 år medan de står på 80 mg varannan vecka ska fortsätta med sin ordinerade dos.

Vuxna med icke-infektiös uveit som påverkar ögats baksida

Den vanliga doseringen för vuxna med icke-infektiös uveit är en startdos på 80 mg (som två injektioner på samma dag), följt av 40 mg varannan vecka med start en vecka efter startdosen. Du ska fortsätta injicera Hulio så länge som läkaren ordinerar detta.

Vid icke-infektiös uveit kan kortikosteroider eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet fortsätta att tas under behandling med Hulio. Hulio kan även ges ensamt.

Barn och ungdomar med kronisk icke-infektiös uveit

Barn och ungdomar 2–17 år som väger mindre än 30 kg:

Den vanliga doseringen av Hulio är 20 mg varannan vecka tillsammans med metotrexat.

Läkaren kan också ordinera en startdos på 40 mg som ges en vecka före start av den vanliga rekommenderade dosen.

Barn och ungdomar 2–17 år som väger 30 kg eller mer:

Den vanliga doseringen av Hulio är 40 mg varannan vecka tillsammans med metotrexat.

Läkaren kan också ordinera en startdos på 80 mg som ges en vecka före start av den vanliga rekommenderade dosen.

Patienter som ordinerats en mindre dos än 40 mg ska använda Hulio 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta eller Hulio 40 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning i injektionsflaska (finns på apotek).

Hur Hulio ges

Hulio ges via en injektion under huden (subkutan användning).

Detaljerade instruktioner för hur Hulio injiceras finns i Bruksanvisning.

Om du har använt för stor mängd av Hulio

Om du i misstag råkat injicera Hulio oftare än läkaren har ordinerat, kontakta läkare eller apotekspersonal och berätta att du använt för mycket. Ta alltid med dig den yttre kartongen, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Hulio

Om du glömmet bort att ge dig själv en injektion, ska du ta en dos av Hulio 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 Hulio

Beslutet att sluta använda Hulio 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 brådskande behandling.

Biverkningar kan uppträda upp till 4 månader eller längre tid efter den sista Hulo injektionen.

Uppsök omedelbart läkare om du får något av följande tecken på allergisk reaktion eller hjärtsvikt:

- allvarliga utslag, nässelutslag
- svullet ansikte, svullna händer eller fötter
- svårt att andas eller svälja
- blekhet, yrsel, långvarig feber, blåmärken eller att man lätt får blödningar.
- andnöd vid ansträngning eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar.

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

- tecken och symtom på infektion såsom feber, illamående, sår, tandproblem, brännande känsla då man kissar, svaghets- eller trötthetskänsla eller hosta
- symtom på nervproblem såsom stickningar, domning, dubbelseende eller arm- eller bensvaghet
- tecken på hudcancer såsom 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 med 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, infektion i halsen, lunginflammation)
- onormala blodprovresultat
- 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
- milda allergiska reaktioner (inklusive säsongallergi)

- uttorkning
- humörsvängningar (inklusive depression)
- oro
- problem att sova
- känselstörningar såsom stickningar, myrkrypningar eller domning
- migrän
- nervrotskompression (inklusive smärta i korsryggen och bensmärta);
- synstörningar
- inflammation i ögat/ögonlocket eller ögonsvullnad
- yrsel (känsla av att rummet snurrar)
- känsla av att hjärtat slår snabbt
- högt blodtryck
- hudrodnad
- blodpropp
- blödning (blodansamling utanför blodkärlen);
- hosta
- astma
- andfåddhet;
- blödning i magtarmkanalen;
- matsmältningsbesvär, uppblåshet, halsbränna
- magsyre-reflux (sura uppstötningar)
- torra ögon och torr mun
- blåmärken;
- kliande utslag;
- klåda, hudinflammation (inklusive eksem)
- sköra finger- och tånaglar;
- ökad svettning
- håravfall
- nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis (röd flagnande hud)
- muskelspasmer
- blod i urinen
- njurproblem
- bröstsmärta;
- ödem (vätskeansamling);
- feber;
- sänkt antal blodplättar (trombocyter) vilket ökar risken för blödning eller blåmärken;
- långsam sårhäkning.

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);
- melanom;
- lymfom (cancer som påverkar lymfsystemet)
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (oftast som sarkoidos)
- vaskulit (inflammation i blodkärlen)
- skakningar
- neuropati (nervskada)
- stroke
- hörselbortfall, ringande öron
- oregelbundna hjärtslag

- lungsjukdom som ger andfåddhet (inklusive inflammation)
- lungemboli (blockering i en lungartär)
- överdriven vätskeansamling runt lungorna
- inflammation i bukspottkörteln
- svårighet att svälja
- gallblåseinflammation, gallstenar
- fettlever (fettansamling i levercellerna)
- nattliga svettningar
- ärr
- onormalt muskelsönderfall
- systemisk lupus erythomatosus (inklusive inflammation av huden, hjärtat, lungor, leder och andra organsystem)
- sömnavbrott;
- impotens.
- inflammationer.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg)
- allvarlig allergisk reaktion med chock;
- multipel skleros
- nervrubbing (såsom ögonnervsinflammation och Guillain-Barré syndrom som kan orsaka muskelsvaghet, känselrubbingar, stickningar i armar och överkropp)
- hjärtattack (hjärtat slutar pumpa)
- lungfibros (ärrbildning i lungan)
- hål på tarmen
- hepatit (leverinflammation)
- reaktivering av hepatit B;
- autoimmun hepatit (leverinflammation orsakad av kroppens eget immunsystem);
- kutan vaskulit (inflammation av blodkärlen i huden)
- Stevens-Johnson syndrom
- ansiktsödem (svullnad av ansiktet) associerad med allergiska reaktioner;
- inflammatoriska hudutslag
- lupus-liknande syndrom
- 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)
- Merkel-cellcarcinom (en sorts hudcancer)
- Kaposi sarkom, en sällsynt cancer förknippad med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden
- leversvikt
- förvärrade hudutslag som åtföljs av muskelsvaghet
- viktökning (för de flesta patienter var viktökningen liten).

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Hulo 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), så kan en Hulio förfylld spruta förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) under högst 8 veckor – säkerställ att den skyddas från ljus. Då den tas ur kylskåpet för förvaring i rumstemperatur, **måste sprutan användas inom 8 veckor 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.

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 mononatriumglutamat, sorbitol, metionin, polysorbat 80, saltsyra och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 – ”Hulio innehåller natrium och sorbitol”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Hulio 40 mg injektionsvätska, lösning (injektion) i förfylld spruta tillhandahålls i en steril lösning med 40 mg adalimumab löst i 0,8 ml klar eller något opaliserande, färglös till svagt brunaktigt gul lösning.

Hulio förfylld spruta är en plastspruta med en propp och nål med nålskydd. Varje förpackning innehåller 1, 2, 4 eller 6 förfyllda sprutor med respektive 2, 2, 4 eller 6 spritsuddar.

Varje förpackning innehåller 1, 2, 4 eller 6 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Hulio finns också tillgänglig som injektionsflaska för pediatrik användning eller som förfylld injektionspenna.

Innehavare av godkännande för försäljning

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irland
D13 R20R

Tillverkare

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irland

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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

Bruksanvisning

Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Läkare, sjuksköterska eller annan sjukvårdspersonal kommer först att visa dig hur du injicerar med Hulio förfylld spruta. Fråga läkaren eller sjuksköterskan om det är någonting du inte förstår.

Försök inte att injicera själv förrän du är säker på att du förstår hur man förbereder och ger injektionen. Efter genomgången träning kan injektionen ges av dig själv eller av en annan person, till exempel en familjemedlem eller vårdgivare.

Varje förfylld spruta är endast avsedd för engångsbruk och innehåller en dos om 40 mg adalimumab.

Blanda inte Hulio lösningen med något annat läkemedel.

För att komma ihåg vilken veckodag (vilka veckodagar) Hulio ska injiceras kan det hjälpa att göra en anteckning i en kalender eller dagbok.

Innan du börjar

Leta upp ett tyst väl upplyst ställe med en ren och plan arbetsyta. Lägg fram alla saker du behöver för att ge dig själv eller få injektionen.

Du behöver följande:

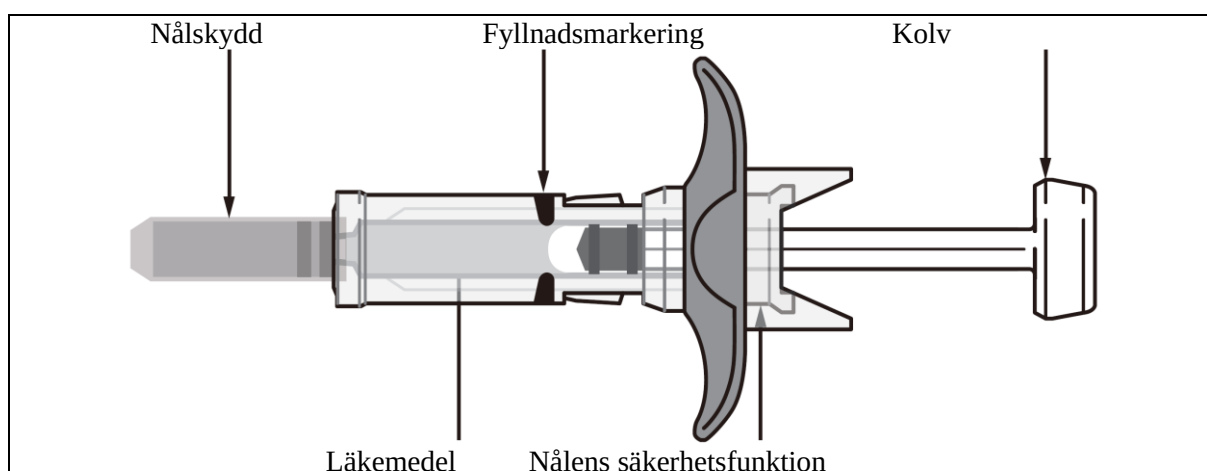
- 1 förfylld spruta
- 1 spritsudd (ingår inte i Hulio förpackningen)
- 1 behållare för vasst avfall (ingår inte i Hulio förpackningen)
- 1 gasbinda eller bomullstuss (ingår inte i Hulio förpackningen)

Om du inte har alla saker som du behöver, rådfråga sjuksköterska eller apotekspersonal.

Förbered den förfyllda sprutan

De förfyllda sprutorna ska förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

- Ta ut en förfylld spruta ur kylskåpet minst 30 minuter före du ska använda den och låt innehållet uppnå rumstemperatur.
 - Använd INTE andra värmekällor såsom mikrovågsugn eller hett vatten för att värma sprutan.
 - Sätt INTE tillbaka sprutan i kylskåpet efter att den uppnått rumstemperatur.
- Kontrollera utgångsdatum på sprutan.
 - Använd INTE sprutan om utgångsdatum är passerat.
- Kontrollera sprutan för att säkerställa att läkemedlet är vid eller nära fyllnadsmarkeringen (du kan behöva skaka försiktigt för att se vätskan) och att vätskan är klar, färglös och fri från partiklar.
 - Använd INTE sprutan om läkemedlet inte är nära fyllnadsmarkeringen.
 - Använd INTE sprutan om vätskan är grumlig, missfärgad eller innehåller partiklar.



Injektionssteg

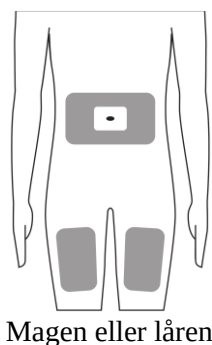
Följ stegen nedan noggrant varje gång du injicerar Hudio förfylld spruta:

Steg 1 - Välj och förbered ett injektionsställe

Hudio förfylld spruta ska injiceras under huden. Det ska injiceras i låret eller magen.

Du ska växla och byta injektionsställe varje gång. Den nya injektionen ska ges minst 3 cm från det förra injektionsstället.

Om du injicerar på magen, välj ett ställe som ligger minst 5 cm från naveln.



- Injicera INTE i ett område där huden är röd, har blåmärke eller är hård eller öm.
- Injicera INTE på ärr eller bristningar.
- Om du har psoriasis, injicera INTE på upphöjda, tjocka, röda eller flagnande hudområden eller skadad hud.
- Injicera INTE genom kläder. Rulla tillbaka kläder som kan störa injektionsstället.

Steg 2 – Tvätta händerna

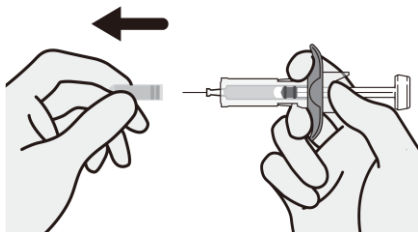
Tvätta händerna med tvål och vatten

Steg 3 – Förbered ett injektionsställe

Torka av injektionsstället med spritsudden.

- Vänta tills huden torkat av sig själv, blås inte huden torr.
- Rör INTE området igen före injektionen.

Steg 4 – Ta bort skyddet från nålen



Dra nålskyddet rakt av sprutan. Några droppar vätska kan komma ut ur nålen, detta är normalt. Det är också normalt att se luftbubblor.

- Ta INTE bort nålskyddet förrän du är redo att injicera.
- Vrid eller böj INTE nålskyddet när du tar bort det, detta kan skada nålen.
- Rör INTE och drag INTE kolven bakåt.
- Sätt INTE tillbaka skyddet och vidrör INTE nålen med fingrarna och låt INTE nålen vidröra någonting.
- Ta INTE bort luftbubblor.
- Använd INTE den förfyllda sprutan om den tappats efter att skyddet tagits bort.

Steg 5 – Ta tag i injektionsstället



Ta försiktigt tag i injektionsstället så att en upphöjning bildas. Håll stadigt.

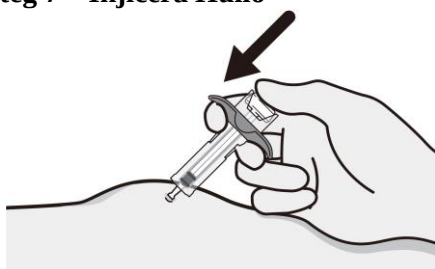
Steg 6 – Tryck in nålen i injektionsstället



Håll sprutan i 45 graders vinkel mot injektionsstället. Tryck in nålen i huden med en snabb rörelse som om det var en dartpil.

Var försiktig när du trycker in nålen så att du inte injicerar i fingrarna som håller i injektionsstället.

Steg 7 – Injicera Hulio

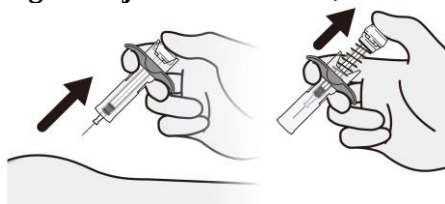


När nålen är helt intryckt, släpp huden.

Tryck sakta ner kolven helt tills **allt läkemedel är injicerat** och sprutan är tom.

- Om kolven inte trycks helt ner kommer säkerhetsfunktionen som skyddar nålen inte att aktiveras efter injektionen.
- Flytta INTE på och vrid eller rotera INTE sprutan under injektionen.

Steg 8 – Injektionen är klar, ta bort sprutan



Dra bort sprutan från injektionsstället i samma vinkel som den stacks in och tag bort tummen från kolven.

Varje förfylld spruta har en säkerhetsfunktion som kommer att dra tillbaka nålen och skydda den när kolven släpps. Om nålen inte dras tillbaka, placera försiktigt den använda sprutan i en behållare för vasst avfall för att undvika skada.

Om en liten blödning från injektionsstället uppstår efter injektionen, använd en bit gasbinda eller en bomullstuss och tryck lätt på injektionsstället i några sekunder. Gnugga INTE injektionsstället. Sätt ett plåster på injektionsstället vid behov.

Steg 9 – Kasta sprutan och skyddet

Kasta den använda sprutan och skyddet i en behållare för vasst avfall.

Kontakta sjukvårdspersonalen för instruktioner om hur du kasserar en full behållare för vasst avfall på rätt sätt.

- Återanvänd INTE sprutan.
- Sätt INTE tillbaka nålskyddet.
- Kasta INTE behållaren för vasst avfall i hushållssoporna.
- Behållaren för vasst avfall får INTE återanvändas.
- Förvara alltid behållaren för vasst avfall utom syn- och räckhåll för barn.



Bipacksedel: Information till patienten

Hulio 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna adalimumab

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 Hulio ges till dig och under behandling med Hulio. Ha kortet med dig hela tiden och under 4 månader efter din sista injektion med Hulio.
- 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 Hulio är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Hulio
3. Hur du använder Hulio
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Hulio ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

1. Vad Hulio är och vad det används för

Hulio innehåller den aktiva substansen adalimumab. Adalimumab är ett läkemedel som verkar på kroppens immunsystem (försvar).

Hulio är avsett för behandling av de inflammatoriska sjukdomarna som beskrivs nedan:

- reumatoid artrit
- polyartikulär juvenil idiopatisk artrit
- entesitrelaterad artrit
- ankyloserande spondylit
- axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit
- psoriasisartrit
- psoriasis
- hidradenitis suppurativa
- Crohns sjukdom
- ulcerös kolit
- icke-infektiös uveit hos vuxna och barn

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

Målet för adalimumab är ett annat protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNF α), som finns i förhöjda nivåer vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan. Genom att binda till TNF α , kan Hulio minska den inflammatoriska processen vid dessa sjukdomar.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Hulio används för att behandla reumatoid artrit hos vuxna. Om du har måttlig till svår aktiv reumatoid artrit, kommer du i första hand att få andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt, kommer du att få Hulio för att behandla din reumatoid artrit.

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

Hulio kan bromsa skadan av brosk och skelett i lederna som sjukdomen orsakar och förbättra fysisk funktion.

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

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit är inflammatoriska sjukdomar i lederna som ofta först uppstår i barndomen.

Hulio används för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos barn och ungdomar i åldern 2–17 år och entesitrelaterad artrit hos barn och ungdomar i åldern 6–17 år. Du kanske först får andra läkemedel mot sin sjukdom, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt, kommer du att få Hulio för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit eller entesitrelaterad artrit.

Ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit

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

Hulio används för att behandla ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på 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 så kommer du att få Hulio för att minska tecken och symtom på din sjukdom.

Psoriasisartrit

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

Hulio används för att behandla psoriasisartrit hos vuxna. Hulio kan bromsa skadan på brosk och ben i leden orsakad av sjukdomen, och förbättra den fysiska funktionen.

Plackpsoriasis hos vuxna och barn

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

Hulio används för att behandla måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna. Hulio används också för att behandla svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar 4–17 år där läkemedel som appliceras på huden och ljusbehandling inte har fungerat tillräckligt bra eller inte är lämpligt.

Hidradenitis suppurativa hos vuxna och ungdomar

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 bröstet, armhålorna, insidan av låren, ljumsken och rumpan. Ärrbildning kan också uppstå i de påverkade områdena.

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

Crohns sjukdom hos vuxna och barn

Crohns sjukdom är en inflammatorisk sjukdom i tarmen.

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

Ulcerös kolit hos vuxna och barn

Ulcerös kolit är en inflammatorisk tarmsjukdom.

Hulio används för att behandla ulcerös kolit hos vuxna och barn i åldern 6-17 år. Om du har ulcerös kolit kommer du först att få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt så kommer du att få Hulio för att minska tecken och symtom från din sjukdom.

Icke-infektiös uveit hos vuxna och barn

Icke-infektiös uveit är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat. Inflammationen leder till försämrad syn och/eller förekomst av floaters i ögat (svarta prickar eller stripiga linjer som rör sig över synfältet). Hulio fungerar genom att minska denna inflammation.

Hulio används för att behandla:

- vuxna med icke-infektiös uveit där inflammationen påverkar bakre delen av ögat
- barn och ungdomar 2–17 år med kronisk icke-infektiös uveit där inflammationen påverkar främre delen av ögat.

2. Vad du behöver veta innan du använder Hulio

Använd inte Hulio

- om du är allergiskt mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en svår infektion, inklusive tuberkulos (se ”Varningar och försiktighet”). Det är viktigt att du talar om för 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 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 Hulio.

Allergisk reaktion

Om du får allergiska reaktioner med symtom såsom trånghets känsla i bröstet, väsande andning, yrsel, svullnad eller utslag, ska du sluta injicera Hulio och kontakta 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 läkare innan du börjar med Hulio. Om du är osäker, kontakta läkare.
- Du kanske lättare får infektioner medan du får behandling med Hulio. 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, eller andra ovanliga smittsamma organismer och sepsis (blodförgiftning) som i sällsynta fall kan bli livshotande. Det är viktigt att berätta för läkare om du får symtom såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär. Läkaren kan råda dig att tillfälligt sluta använda Hulio.

Tuberkulos (TB)

- 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 Hulio 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. Det är mycket viktigt att du berättar för läkare om du någonsin har haft tuberkulos, eller om du har varit i nära kontakt med någon som har haft tuberkulos. Tuberkulos kan utvecklas under behandling även om du har fått förebyggande behandling mot tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktnedgång, apati, lätt feber), eller om någon annan infektion uppkommer under eller efter behandlingen, måste du genast berätta detta för läkare.

Resor/ återkommande infektioner

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

Hepatit B virus

- Tala om för 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. Läkaren kommer att testa dig för hepatit B. Adalimumab kan orsaka reaktivering av HBV hos personer som bär på detta virus. I vissa sällsynta fall, speciellt ifall du tar andra läkemedel som hämmar immunsystemet, kan reaktivering av HBV vara livshotande.

Äldre över 65 år

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

Operation eller tandingrepp

- Om du snart ska genomgå en operation eller ett tandingrepp, informera läkare om att du tar Hulio. Läkaren kan råda att tillfälligt sluta använda Hulio.

Demyelinerande sjukdom

- Om du har eller utvecklar en demyelinerande sjukdom (en sjukdom som påverkar det isolerande skiktet runt nerverna) såsom multipel skleros (MS), kommer läkare att avgöra om du kan få eller fortsätta få Hulio. 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.

Vaccination

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

Hjärtsvikt

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

Feber, blåmärken, blödning eller blekhet

- Hos vissa patienter klarar inte kroppen att tillverka tillräckligt antal blodceller som hjälper till 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 ringa läkare. Läkaren kan då besluta att behandlingen ska avbrytas.

Cancer

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

Autoimmun sjukdom

- I sällsynta fall kan behandling med adalimumab resultera i lupusliknande syndrom. Kontakta din läkare om symtom som ihållande oförklarliga utslag, feber, ledvärk eller trötthet uppstår.

Barn och ungdomar

- Ge inte Hulio till barn under 2 år med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och kronisk icke-infektiös uveit.
- Ge inte Hulio till barn under 6 år med entesitrelaterad artrit och Crohns sjukdom.
- Ge inte Hulio till barn under 4 år med plackpsoriasis.

- Ge inte Hulio till barn under 12 år med hidradenitis suppurativa.
- Använd inte 40 mg förfylld injektionspenna om andra doseringar än 40 mg rekommenderats.

Andra läkemedel och Hulio

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

Du ska inte använda Hulio tillsammans med läkemedel som innehåller de aktiva substanserna anakinra eller abatacept. Samtidig användning av Hulio och anakinra eller abatacept rekommenderas inte på grund av den eventuella ökade risken för infektioner, inklusive allvarliga infektioner, och andra eventuella samverkningar mellan läkemedlen. Om du har frågor, kontakta läkare.

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

Graviditet och amning

- Du bör överväga att använda adekvat preventivmetod för att förhindra graviditet när du använder Hulio och fortsätta använda det i minst 5 månader efter den sista behandlingen med Hulio.
- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.
- Hulio 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.
- Hulio kan användas under amning.
- Om du får Hulio under din graviditet, så kan ditt nyfödda barn ha en ökad risk för att få en infektion.
- Det är viktigt att du berättar för barnläkaren och annan sjukvårdspersonal om att du använde Hulio under din graviditet innan ditt nyfödda barn ska vaccineras. (För mer information om vacciner se avsnittet ”Varningar och försiktighet”).

Körförmåga och användning av maskiner

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

Hulio innehåller natrium och sorbitol

Varje förfylld injektionspenna med Hulio innehåller 38,2 mg sorbitol. Sorbitol är en källa till fruktos. Om du (eller ditt barn) inte tål vissa sockerarter, eller om du (eller ditt barn) har diagnostiserats med arvet fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom som gör att man inte kan bryta ner fruktos, kontakta läkare innan du (eller ditt barn) använder detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per förfylld injektionspenna, d.v.s är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Hulio

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Läkaren kan ordinera en annan styrka av Hulio om du behöver en annan dosering.

Vuxna med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit

Den vanliga doseringen för vuxna med dessa sjukdomar är 40 mg adalimumab givet varannan vecka som en enkel dos.

Vid reumatoid artrit används metotrexat fortsättningsvis tillsammans med Hulio. Om läkaren beslutar att metotrexat inte är lämpligt kan Hulio användas ensamt.

Om du har reumatoid artrit och du inte får metotrexat tillsammans med Hulio så kan läkaren besluta att ge dig 40 mg adalimumab varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Barn och ungdomar 2–17 år som väger från 10 kg till mindre än 30 kg:

Den rekommenderade doseringen av Hulio är 20 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar 2–17 år som väger 30 kg eller mer:

Den rekommenderade doseringen av Hulio är 40 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med entesitrelaterad artrit

Barn och ungdomar 6–17 år som väger från 15 kg till mindre än 30 kg:

Den rekommenderade doseringen av Hulio är 20 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar 6–17 år som väger 30 kg eller mer:

Den rekommenderade doseringen av Hulio är 40 mg varannan vecka.

Vuxna med psoriasis

Den vanliga dosen för vuxna med psoriasis är en startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) som följs av 40 mg som ges varannan vecka och som börjar en vecka efter startdosen. Du ska fortsätta injicera Hulio så länge som läkaren ordinerar detta. Om denna dos inte är tillräcklig kan läkaren öka doseringen 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med plackpsoriasis

Barn och ungdomar 4–17 år som väger från 15 kg till mindre än 30 kg:

Den rekommenderade doseringen av Hulio är en startdos på 20 mg, följt av 20 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar 4–17 år som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Hulio är en startdos på 40 mg, följt av 40 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.

Vuxna med hidradenitis suppurativa

Den vanliga dosen för hidradenitis suppurativa är en startdos på 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare. Efter ytterligare två veckor fortsätter behandlingen med en dosering på 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka, enligt läkarens ordination.

Det rekommenderas att du använder en bakteriedödande lösning dagligen på de områden som är påverkade.

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

Den rekommenderade doseringen av Hulio är en startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg varannan vecka med start en vecka senare. Om denna dos inte är tillräcklig kan läkaren öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Det rekommenderas att man dagligen använder en bakteriedödande lösning på de påverkade områdena.

Vuxna med Crohns sjukdom

Den vanliga doseringen för Crohns sjukdom är 80 mg (som två 40 mg injektioner samma dag) initialt, följt av 40 mg varannan vecka med start två veckor senare. Ifall en snabbare effekt är nödvändig, kan läkaren ordinera en startdos på 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner samma dag) två veckor senare och därefter 40 mg varannan vecka. Om denna dos inte är tillräcklig kan läkaren öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med Crohns sjukdom

Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg:

Den vanliga doseringen är 40 mg initialt följt av 20 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs så kan läkaren ordinera en startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg två veckor senare.

Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka. Om denna dos inte är tillräcklig kan läkaren öka doseringen till 20 mg varje vecka.

Barn och ungdomar 6–17 år som väger 40 kg eller mer

Den vanliga doseringen är 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) initialt följt av 40 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs så kan din läkare ordinera en startdos på 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller som två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd) följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare.

Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka. Om denna dos inte är tillräcklig kan läkaren öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Patienter som behöver en mindre dos än 40 mg ska använda Hulio 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta eller Hulio 40 mg injektionsflaska.

Vuxna med ulcerös kolit

Den vanliga doseringen med Hulio för vuxna med ulcerös kolit är 160 mg initialt (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller som två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd) följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner samma dag) två veckor senare samt därefter 40 mg varannan vecka. Om denna dos inte är tillräcklig kan läkaren öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med ulcerös kolit

Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger mindre än 40 kg

Den vanliga doseringen av Hulio är 80 mg (som två 40 mg injektioner samma dag) initialt, följt av 40 mg (som en 40 mg injektion) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.

Patienter som fyller 18 år medan de står på 40 mg varannan vecka ska fortsätta med sin ordinerade dos.

Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer

Den vanliga doseringen av Hulio är 160 mg initialt (som fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd), följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 80 mg varannan vecka.

Patienter som fyller 18 år medan de står på 80 mg varannan vecka ska fortsätta med sin ordinerade dos.

Vuxna med icke-infektiös uveit som påverkar ögats baksida

Den vanliga doseringen för vuxna med icke-infektiös uveit är en startdos på 80 mg (som två injektioner på samma dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen. Du ska fortsätta injicera Hulio så länge som läkaren ordinerar detta.

Vid icke-infektiös uveit kan kortikosteroider eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet fortsätta att tas under behandling med Hulio. Hulio kan även ges ensamt.

Barn och ungdomar med kronisk icke-infektiös uveit

Barn och ungdomar 2–17 år som väger mindre än 30 kg:

Den vanliga doseringen av Hulio är 20 mg varannan vecka tillsammans med metotrexat.

Läkaren kan också ordinera en startdos på 40 mg som ges en vecka före start av den vanliga rekommenderade dosen.

Barn och ungdomar 2–17 år som väger 30 kg eller mer:

Den vanliga doseringen av Hulio är 40 mg varannan vecka tillsammans med metotrexat.

Läkaren kan också ordinera en startdos på 80 mg som ges en vecka före start av den vanliga rekommenderade dosen.

Patienter som ordinerats en mindre dos än 40 mg ska använda Hulio 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta eller Hulio 40 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning i injektionsflaska (finns på apotek).

Hur Hulio ges

Hulio ges via en injektion under huden (subkutan användning).

Detaljerade instruktioner för hur Hulio injiceras finns i Bruksanvisning.

Om du har använt för stor mängd av Hulio

Om du i misstag råkat injicera Hulio oftare än läkaren har ordinerat, kontakta läkare eller apotekspersonal och berätta att du använt för mycket. Ta alltid med dig den yttre kartongen, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Hulio

Om du glömmet bort att ge dig själv en injektion, ska du ta en dos av Hulio 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 Hulio

Beslutet att sluta använda Hulio 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 brådskande behandling.

Biverkningar kan uppträda upp till 4 månader eller längre tid efter den sista Hulo injektionen.

Uppsök omedelbart läkare om du får något av följande tecken på allergisk reaktion eller hjärtsvikt:

- allvarliga utslag, nässelutslag
- svullet ansikte, svullna händer eller fötter
- svårt att andas eller svälja
- blekhet, yrsel, långvarig feber, blåmärken eller att man lätt får blödningar.
- andnöd vid ansträngning eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar.

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

- tecken och symtom på infektion såsom feber, illamående, sår, tandproblem, brännande känsla då man kissar, svaghets- eller trötthetskänsla eller hosta
- symtom på nervproblem såsom stickningar, domning, dubbelseende eller arm- eller bensvaghet
- tecken på hudcancer såsom 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 med 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, infektion i halsen, lunginflammation)
- onormala blodprovresultat
- 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
- milda allergiska reaktioner (inklusive säsongallergi)

- uttorkning
- humörsvängningar (inklusive depression)
- oro
- problem att sova
- känselstörningar såsom stickningar, myrkrypningar eller domning
- migrän
- nervrotskompression (inklusive smärta i korsryggen och bensmärta);
- synstörningar
- inflammation i ögat/ögonlocket eller ögonsvullnad
- yrsel (känsla av att rummet snurrar)
- känsla av att hjärtat slår snabbt
- högt blodtryck
- hudrodnad
- blodpropp
- blödning (blodansamling utanför blodkärlen);
- hosta
- astma
- andfåddhet;
- blödning i magtarmkanalen;
- matsmältningsbesvär, uppblåshet, halsbränna
- magsyre-reflux (sura uppstötningar)
- torra ögon och torr mun
- blåmärken;
- kliande utslag;
- klåda, hudinflammation (inklusive eksem)
- sköra finger- och tånaglar;
- ökad svettning
- håravfall
- nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis (röd flagnande hud)
- muskelspasmer
- blod i urinen
- njurproblem
- bröstsmärta;
- ödem (vätskeansamling);
- feber;
- sänkt antal blodplättar (trombocyter) vilket ökar risken för blödning eller blåmärken;
- långsam sårhäkning.

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);
- melanom;
- lymfom (cancer som påverkar lymfsystemet)
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (oftast som sarkoidos)
- vaskulit (inflammation i blodkärlen)
- skakningar
- neuropati (nervskada)
- stroke
- hörselbortfall, ringande öron
- oregelbundna hjärtslag

- lungsjukdom som ger andfåddhet (inklusive inflammation)
- lungemboli (blockering i en lungartär)
- överdriven vätskeansamling runt lungorna
- inflammation i bukspottkörteln
- svårighet att svälja
- gallblåseinflammation, gallstenar
- fettlever (fettansamling i levercellerna)
- nattliga svettningar
- ärr
- onormalt muskelsönderfall
- systemisk lupus erythomatosus (inklusive inflammation av huden, hjärtat, lungor, leder och andra organsystem)
- sömnavbrott;
- impotens.
- inflammationer.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg)
- allvarlig allergisk reaktion med chock;
- multipel skleros
- nervrubbing (såsom ögonnervsinflammation och Guillain-Barré syndrom som kan orsaka muskelsvaghet, känselrubbingar, stickningar i armar och överkropp)
- hjärtattack (hjärtat slutar pumpa)
- lungfibros (ärrbildning i lungan)
- hål på tarmen
- hepatit (leverinflammation)
- reaktivering av hepatit B;
- autoimmun hepatit (leverinflammation orsakad av kroppens eget immunsystem);
- kutan vaskulit (inflammation av blodkärlen i huden)
- Stevens-Johnson syndrom
- Ansiktsödem (svullnad av ansiktet) associerad med allergiska reaktioner;
- inflammatoriska hudutslag
- lupus-liknande syndrom
- 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)
- Merkel-cellcarcinom (en sorts hudcancer)
- Kaposi sarkom, en sällsynt cancer förknippad med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden
- leversvikt
- förvärrade hudutslag som åtföljs av muskelsvaghet
- viktökning (för de flesta patienter var viktökningen liten).

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Hulo 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 injektionspennorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Alternativ förvaring:

Vid behov (till exempel om du reser), så kan en Hulo förfylld injektionspenna förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) under högst 8 veckor – säkerställ att den skyddas från ljus. Då den tas ur kylskåpet för förvaring i rumstemperatur, **måste injektionspennan användas inom 8 veckor eller kasseras**, även om den stoppas tillbaks i kylskåpet.

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

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är adalimumab.
- Övriga innehållsämnen är mononatriumglutamat, sorbitol, metionin, polysorbat 80, saltsyra och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 – ”Hulo innehåller natrium och sorbitol”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Hulo 40 mg injektionsvätska, lösning (injektion) i förfylld injektionspenna tillhandahålls i en steril lösning med 40 mg adalimumab löst i 0,8 ml klar eller något opaliserande, färglös till svagt brunaktigt gul lösning.

Hulo förfylld injektionspenna är en plastpenna med en propp och nål med nålskydd. Varje förpackning innehåller 1, 2, 4 eller 6 förfyllda injektionspennor med respektive 2, 2, 4 eller 6 spritsuddar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Varje förpackning innehåller 1, 2, 4 eller 6 förfyllda injektionspennor.

Hulo finns också tillgänglig som injektionsflaska för pediatrik användning eller som förfylld spruta.

Innehavare av godkännande för försäljning

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irland
D13 R20R

Tillverkare

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irland

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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

Bruksanvisning

Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Läkare, sjuksköterska eller annan sjukvårdspersonal kommer först att visa dig hur du injicerar med Hulio förfylld injektionspenna. Fråga läkaren eller sjuksköterskan om det är någonting du inte förstår.

Försök inte att injicera själv förrän du är säker på att du förstår hur man förbereder och ger injektionen. Efter genomgången träning kan injektionen ges av dig själv eller av en annan person, till exempel en familjemedlem eller vårdgivare.

Varje förfylld injektionspenna är endast avsedd för engångsbruk och innehåller en dos om 40 mg adalimumab.

Blanda inte Hulio lösningen med något annat läkemedel.

För att komma ihåg vilken veckodag (vilka veckodagar) Hulio ska injiceras kan det hjälpa att göra en anteckning i en kalender eller dagbok.

Innan du börjar

Leta upp ett tyst väl upplyst ställe med en ren och plan arbetsyta. Lägg fram alla saker du behöver för att ge dig själv eller få injektionen.

Du behöver följande:

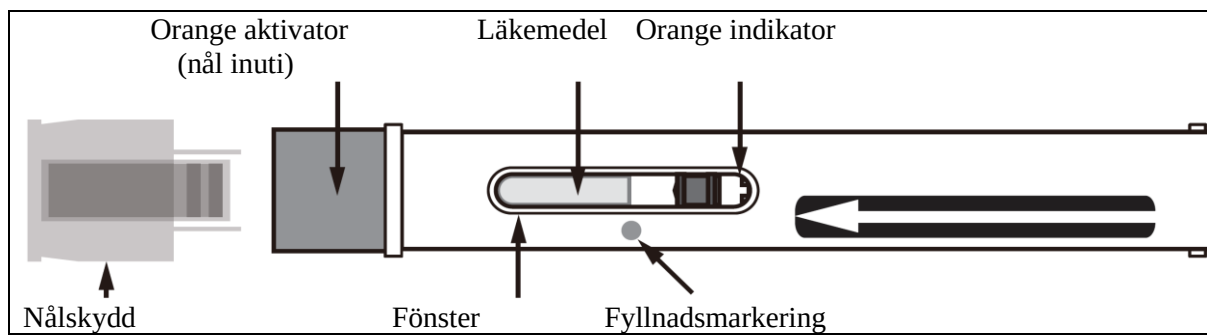
- 1 förfylld injektionspenna
- 1 spritsudd (ingår inte i Hulio förpackningen)
- 1 behållare för vasst avfall (ingår inte i Hulio förpackningen)
- 1 gasbinda eller bomullstuss (ingår inte i Hulio förpackningen)

Om du inte har alla saker som du behöver, rådfråga sjuksköterska eller apotekspersonal.

Förbered den förfyllda injektionspennan

De förfyllda injektionspennorna ska förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

- Ta ut en förfylld injektionspenna ur kylskåpet minst 30 minuter före du ska använda den och låt innehållet uppnå rumstemperatur.
 - Använd INTE andra värmekällor såsom mikrovågsugn eller hett vatten för att värma injektionspennan.
 - Sätt INTE tillbaka injektionspennan i kylskåpet efter att den uppnått rumstemperatur.
- Kontrollera utgångsdatum på injektionspennan.
 - Använd INTE injektionspennan om utgångsdatum är passerat.
- Kontrollera injektionspennan för att säkerställa att läkemedlet är vid eller nära fyllnadsmarkeringen (du kan behöva skaka försiktigt för att se detta) och att vätskan är klar, färglös och fri från partiklar.
 - Använd INTE injektionspennan om läkemedlet inte är nära fyllnadsmarkeringen.
 - Använd INTE injektionspennan om vätskan är grumlig, missfärgad eller innehåller partiklar.



Injektionssteg

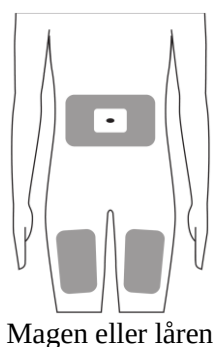
Följ stegen nedan noggrant varje gång du injicerar Hudio förfylld injektionspenna:

Steg 1 - Välj och förbered ett injektionsställe

Hudio förfylld injektionspenna ska injiceras under huden. Det ska injiceras i låret eller magen.

Du ska växla och byta injektionsställe varje gång. Den nya injektionen ska ges minst 3 cm från det förra injektionsstället.

Om du injicerar på magen, välj ett ställe som ligger minst 5 cm från naveln.



- Injicera INTE i ett område där huden är röd, har blåmärke eller är hård eller öm.
- Injicera INTE på ärr eller bristningar.
- Om du har psoriasis, injicera INTE på upphöjda, tjocka, röda eller flagnande hudområden eller skadad hud.
- Injicera INTE genom kläder. Rulla tillbaka kläder som kan störa injektionsstället.

Steg 2 – Tvätta händerna

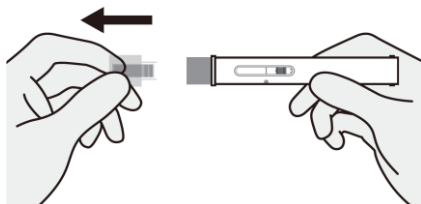
Tvätta händerna med tvål och vatten

Steg 3 – Förbered ett injektionsställe

Torka av injektionsstället med spritsudden.

- Vänta tills huden torkat av sig själv, blås inte huden torr.
- Rör INTE området igen före injektionen.

Steg 4 – Ta bort skyddet från injektionspennan



Dra nålskyddet rakt av injektionspennan. Några droppar vätska kan komma ut ur nålen, detta är normalt. Det är också normalt att se luftbubblor.

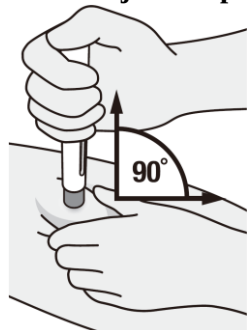
- Ta INTE bort nålskyddet förrän du är redo att injicera.
- Dra nålskyddet rakt av injektionspennan, böj INTE nålskyddet.
- Sätt INTE tillbaka nålskyddet och vidrör INTE nålen med fingrarna och låt INTE nålen vidröra någonting.
- Rör INTE den orangea aktivatorn med fingrarna (detta är stället där nålen kommer ut).
- Använd INTE injektionspennan om den tappats på ett hårt underlag. Delar inuti injektionspennan kan vara sönder.
- Använd INTE pennan om nålskyddet saknas eller inte sitter fast ordentligt.

Steg 5 – Ta tag i injektionsstället



Ta försiktigt tag i injektionsstället så att en upphöjning bildas. Håll stadigt.

Steg 6 – Placera injektionspennan



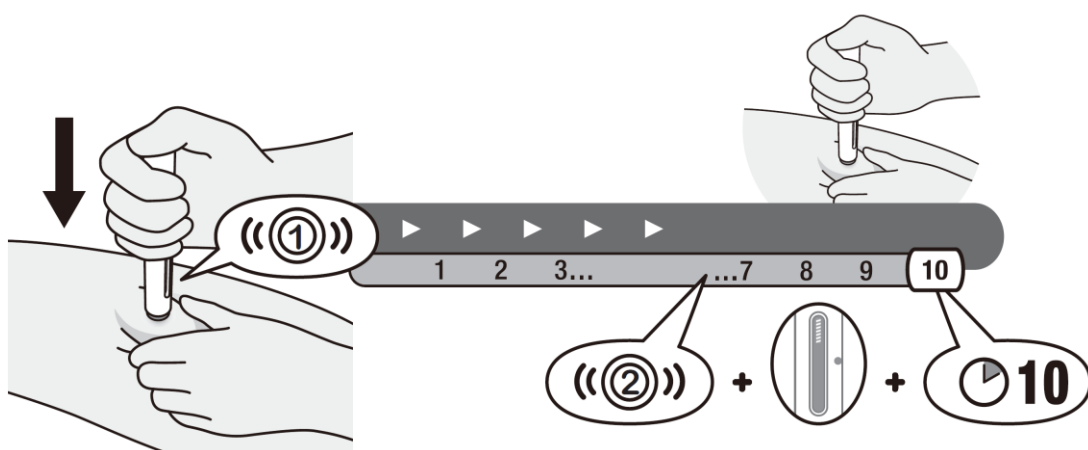
Placera injektionspennans orangea aktivatorände på injektionsstället.

Håll injektionspennan i 90 graders vinkel mot injektionsstället så att du kan se fönstret.

Var försiktig då du placerar injektionspennan så att du inte injicerar i fingrarna som håller i injektionsstället.

Steg 7 – Påbörja injektionen

Steg 8 – Håll nere 10 sekunder tills du hör ett andra "KLICK"



Steg 7

Tryck pennan stadigt mot injektionsstället för att aktivera den orangea aktivatorn och påbörja injektionen.

Fortsätt att hålla injektionspennan mot huden efter att du hört det första "KLICKET". Det första "KLICKET" ger signal om att injektionen startar.

I fönstret flyttar sig den orangea indikatorn och visar hur injektionen framskrider.

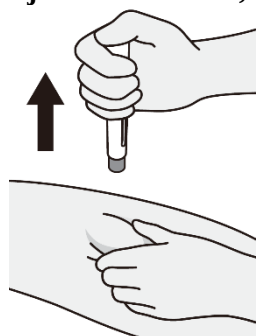
- Flytta INTE på och vrid eller rotera INTE injektionspennan under injektionen

Steg 8

Fortsätt att hålla injektionspennan mot injektionsstället tills något eller allt av följande sker:

- Du hör ett andra "KLICK"
- Det har gått 10 sekunder
- Den orangea indikatorn har stannat och täcker fönstret helt.

Steg 9 – Injektionen är klar, ta bort injektionspennan



Dra injektionspennan rakt bort från injektionsstället.

Om en liten blödning från injektionsstället uppstår efter injektionen, använd en bit gasbinda eller en bomullstuss och tryck lätt på injektionsstället i några sekunder. Gnugga INTE injektionsstället. Sätt ett plåster på injektionsstället vid behov.

Steg 10 – Kasta injektionspennan och skyddet

Kasta den använda injektionspennan och skyddet i en behållare för vasst avfall.

Kontakta sjukvårdspersonalen för instruktioner för hur du kasserar en full behållare för vasst avfall på rätt sätt.

- Återanvänd INTE injektionspennan.
- Sätt INTE tillbaka nålskyddet.
- Kasta INTE behållaren för vasst avfall i hushållssoporna.
- Behållaren för vasst avfall får INTE återanvändas.
- Förvara alltid behållaren för vasst avfall utom syn- och räckhåll för barn.

