BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Humira 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 0,2 ml endos förfylld spruta innehåller 20 mg adalimumab.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Humira 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). Humira kan ges som monoterapi vid intolerans för metotrexat eller då fortsatt behandling med metotrexat är olämplig (för effekt vid monoterapi, se avsnitt 5.1). Humira har inte studerats hos patienter yngre än 2 år.

Entesitrelaterad artrit

Humira 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).

Pediatriska patienter med plackpsoriasis

Humira 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.

Pediatriska patienter med Crohns sjukdom

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

Pediatriska patienter med uveit

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

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

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

Dosering

Pediatrisk population

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit från 2 års ålder

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

Tabell 1. Humira 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 Humira för patienter under 2 år för denna indikation.

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Entesitrelaterad artrit

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

Tabell 2. Humira dosering för patienter med entesitrelaterad artrit

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

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

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatriska patienter med plackpsoriasis

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

Tabell 3. Humira dosering för pediatriska patienter med plackpsoriasis

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

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

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

Säkerheten för Humira hos pediatriska patienter med plackpsoriasis har studerats i ett genomsnitt av 13 månader.

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

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatriska patienter med Crohns sjukdom

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

Tabell 4. Humira dosering för pediatriska patienter med Crohns sjukdom

Kroppsvikt	Induktionsdos	Underhållsdos med start vecka 4
< 40 kg	• 40 mg vecka 0 och 20 mg vecka 2 Om det finns behov av ett snabbare behandlingssvar, kan följande dos användas, med medvetenheten att risken för biverkningar kan vara högre vid användning av den högre induktionsdosen: • 80 mg vecka 0 och 40 mg vecka 2	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 terapisvar kan ha fördel av att höja doseringen 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 Humira hos barn som är yngre än 6 år för denna indikation.

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatriska patienter med uveit

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

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

Tabell 5. Humira dosering för pediatriska 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 Humira 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 Humira hos barn < 6 år (se avsnitt 5.2).

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

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

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Försämrad njur- och/eller leverfunktion

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

Administreringssätt

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

Humira finns tillgänglig i andra styrkor och förpackningstyper.

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 tillverkningssatsnumret på det administrerade läkemedlet tydligt noteras i patientens journal.

Infektioner

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

Behandling med Humira 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 Humirabehandling övervägas före behandlingen påbörjas (se *Andra opportunistiska infektioner)*.

Patienter som utvecklar en ny infektion under tiden för behandling med Humira ska monitoreras noga och genomgå en fullständig diagnostisk utvärdering. Behandling med Humira 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 Humira 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 Humira.

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 Humira. Rapporterna inkluderade fall av pulmonell och extrapulmonell (dvs. disseminerad) tuberkulos.

Före behandlingsstart med Humira 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 Humira påbörjas (se avsnitt 4.3).

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

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

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

Användning av anti-tuberkulosprofylax ska också övervägas före behandlingsstart med Humira 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 Humira. Några patienter som behandlats framgångsrikt för aktiv tuberkulos har insjuknat i tuberkulos igen under behandling med Humira.

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 Humira.

Andra opportunistiska infektioner

Opportunistiska infektioner, inklusive invasiv svampinfektion har setts hos patienter som får Humira. 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 Humirabehandling 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 Humira. Vissa fall har haft dödlig utgång. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Humira 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 Humira 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 Humira avbrytas och effektiv antiviral behandling och lämplig ytterligare behandling påbörjas.

Neurologiska händelser

Humira 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 demyelinerande sjukdom, inklusive Guillain-Barré syndrom. Förskrivare ska vara försiktiga när användning av Humira övervägs till patienter med existerande eller nyligen debuterade symtom som överensstämmer med en diagnos på centrala eller perifera demyeliniserande tillstånd; att avbryta behandling med Humira 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 Humira-behandling startas och regelbundet under behandlingen för att utvärdera underliggande eller påbörjade centrala demyeliniserande tillstånd.

Allergiska reaktioner

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

Immunosuppression

I en studie på 64 patienter med reumatoid artrit som behandlades med Humira, 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 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 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 Humira 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 Humira ska noga övervägas. En risk för utvecklande av hepatospleniskt T-cellslymfom hos patienter som behandlas med Humira 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 Humira behandling av dessa patienter (se avsnitt 4.8).

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

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

Med tillgängliga data är det inte känt om behandling med adalimumab påverkar risken för att utveckla dysplasi eller koloncancer. Alla patienter med ulcerös kolit vilka löper ökad risk för dysplasi eller koloncarcinom (t.ex. patienter med långvarig ulcerös kolit eller primär skleroserande kolangit) eller som har dysplasi eller koloncarcinom i anamnesen bör undersökas regelbundet med avseende på dysplasi 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 Humira. Samtliga patienter ska uppmanas att omedelbart söka läkarvård om de utvecklar tecken och symtom som indikerar bloddyskrasi (t.ex. långvarig feber, blåmärke, blödning, blekhet) under pågående behandling med Humira. Behandlingsuppehåll med Humira ska övervägas hos patienter med konstaterad signifikant hematologisk avvikelse.

Vaccinationer

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

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

Patienter på Humira 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 Humira. Humira ska användas med försiktighet hos patienter med mild hjärtsvikt (NYHA klass I/II). Humira är kontraindicerat vid måttlig eller svår hjärtsvikt (se avsnitt 4.3). Behandling med Humira ska avbrytas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrar symtomen på kronisk hjärtsvikt.

Autoimmuna processer

Behandling med Humira kan resultera i bildning av autoimmuna antikroppar. Långtidseffekten av Humirabehandling för utvecklande av autoimmuna sjukdomar är okänd. Om en patient utvecklar symtom som påminner om lupusliknande syndrom efter behandling med Humira och är positiv för antikroppar mot dubbelsträngat DNA, ska ytterligare behandling med Humira 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 Humira. Adalimumabs långa halveringstid ska tas i beaktande om ett kirurgiskt ingrepp planeras. En patient som fordrar kirurgi under pågående Humira-behandling bör övervakas noggrant för infektioner och lämpliga åtgärder ska vidtas. Det finns begränsad erfarenhet gällande säkerhet bland patienter som genomgår proteskirurgi under pågående Humira-behandling.

Tunntarmsobstruktioner

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

Äldre

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

Pediatrisk population

Se vaccinationer ovan.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

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

Graviditet

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

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

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

Beroende på sin hämning av TNFα, kan adalimumab som administreras under graviditet påverka normalt immunsvar hos 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 bröstmjölk i mycket låga koncentrationer. Koncentrationerna av adalimumab i bröstmjölk var 0,1% till 1% av moderns serumnivå. Oralt intag av immunoglobulin G proteiner genomgår intestinal proteolys och har låg biotillgänglighet. Inga effekter förväntas på det ammande nyfödda barnet. Följaktligen kan Humira användas under amning.

Fertilitet

Preklinisk data på fertilitetseffekter av adalimumab finns ej tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Humira studerades hos 9506 patienter i pivotala kontrollerade och öppna studier i upp till 60 månader eller längre. Dessa studier innefattade såväl reumatoid artrit-patienter med kort- och långvarig sjukdomshistoria, juvenil idiopatisk artrit-patienter (polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit) som patienter med axial spondylartrit (ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS), psoriasisartrit, Crohns sjukdom, ulcerös kolit, psoriasis, hidradenitis suppurativa och uveit. Pivotala kontrollerade studier innefattade 6089 patienter som behandlats med Humira och 3801 patienter som erhållit placebo eller aktiv jämförande substans under den kontrollerade studieperioden.

Proportionen av patienter som på grund av biverkningar avbröt behandling under den dubbelblinda, kontrollerade delen av pivotala studier var 5,9% för patienter som fick Humira 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 Humira. TNF-antagonister såsom Humira påverkar immunsystemet och dess användning i kroppens försvar mot infektion och cancer.
Dödliga och livshotande infektioner (inklusive sepsis, opportunistiska infektioner och Tbc), HBV-reaktivering och olika maligniteter (inklusive leukemi, lymfom och HSTCL) har också rapporterats vid användning av Humira.

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

Pediatrisk population

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

Lista över biverkningar i tabellform

Följande lista med biverkningar är baserad på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenheter efter marknadsföring och visas i tabell 6 nedan, uppdelade i organklasser och frekvens: mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100 till < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1000 till < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från 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 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)]
	Ingen känd frekvens	Hepatospleniskt T-cell lymfom[1)], Merkel-cellscarcinom (neuroendokrin carcinom i huden) [1)], Kaposis sarkom
Blodet och lymfsystemet*	Mycket vanliga	Leukopeni (inklusive neutropeni och agranulocytos), anemi
	Vanliga	Leukocytos, trombocytopeni

Organklass	Frekvens	Biverkningar
	Mindre vanliga	Idiopatisk tromobytopen purpura
	Sällsynta	Pancytopeni
Immunsystemet*	Vanliga	Hypersensitivitet, allergier (inklusive säsongsallergi)
	Mindre vanliga	Sarkoidos[1)], Vaskulit
	Sällsynta	Anafylaxi[1)]
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Förhöjda lipider
	Vanliga	Hypokalemi, förhöjda urinsyror, avvikande natrium i blod, hypokalcemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering
Psykiska störningar	Vanliga	Humörsvängningar (inklusive depression), ångest, sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet*	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Parestesi (inklusive hypoastesi), migrän, nervrotskompression
	Mindre vanliga	Cerebrovaskulär olycka[1)], tremor, neuropati
	Sällsynta	Multipel skleros, demyelinerande 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, tinnitus
Hjärtat*	Vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Hjärtinfarkt[1)], arytmi, kronisk hjärtsvikt
	Sällsynta	Hjärtstillestånd
Blodkärl	Vanliga	Hypertension, rodnad, hematom
	Mindre vanliga	Aortaaneurysm, vaskulär artärocklusion, tromboflebit
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum*	Vanliga	Astma, dyspné, hosta

Organklass	Frekvens	Biverkningar
	Mindre vanliga	Pulmonell embolism[1)], interstitiell lungsjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom, pneumonit, pleural effusion[1)]
	Sällsynta	Pulmonell fibros[1)]
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärta, illamående och kräkning
	Vanliga	Gastrointestinal blödning, dyspepsi, gastroesofageal reflux sjukdom, sicca syndrom
	Mindre vanliga	Pankreatit, dysfagi, ansiktsödem
	Sällsynta	Intestinal perforation[1)]
Lever och gallvägar*	Mycket vanliga	Förhöjda leverenzymer
	Mindre vanliga	Kolecystit och kolelitias, leversteatos, förhöjt bilirubin
	Sällsynta	Hepatit, reaktivering av hepatit B[1)], autoimmun hepatit[1)]
	Ingen känd frekvens	Leversvikt[1)]
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag (inklusive exfoliativa hudutslag)
	Vanliga	Nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis (inklusive palmoplantar pustular psoriasis)[1)], urtikaria, blåmärken (inklusive purpura), dermatit (inklusive eksem), sköra naglar, hyperhidros, alopeci[1)], pruritus
	Mindre vanliga	Nattsvettningar, ärr
	Sällsynta	Erytema multiforme[1)], Stevens-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
Njurar och urinvägar	Vanliga	Försämrad njurfunktion, hematuri,

Organklass	Frekvens	Biverkningar
	Mindre vanliga	Nokturi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Erektil dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*	Mycket vanliga Vanliga Mindre vanliga	Reaktion vid injektionsstället (inklusive erytem vid injektionsstället) Bröstsmärta, ödem, feber[1)] Inflammation
Undersökningar*	Vanliga Ingen känd frekvens	Koagulations- och blödningsstörningar (inklusive förlängd aktiverad partiell tromboplastintid), Positivt autoantikroppstest (inklusive dubbelsträngad DNA), förhöjt blodlaktatdehydrogenas 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 medelexponeringstid på ca 1–2 år utan kontrollgrupp, i synnerhet hos patienter med Crohns sjukdom och ulcerös kolit. Mekanismen bakom denna effekt är oklar men kan vara associerad med adalimumabs antiinflammatoriska effekt.

Uveit

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

Förklaring av utvalda biverkningar

Reaktioner på injektionsstället

I de pivotala kontrollerade studierna hos vuxna och barn utvecklade 12,9% av patienterna som behandlades med Humira, 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 Humira-behandlade patienter och 1,46 per patientår hos patienter behandlade med placebo- eller aktiv kontroll. Infektionerna bestod huvudsakligen i nasofaryngit, övre luftvägsinfektion och bihåleinflammation. Flertalet patienter fortsatte med Humira efter utläkt infektion.

Incidensen av allvarliga infektioner uppgick till 0,04 per patientår hos Humira-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 Humira har allvarliga infektioner (inklusive dödliga infektioner, dock sällan förekommande) rapporterats. Dessa rapporter innefattar fall av tuberkulos (inklusive miliär och extrapulmonella lokalisationer) och invasiva opportunistiska infektioner (t e x disseminerad och extrapulmonell histoplasmos, blastomykos, koccidioidomykos, pneumocystit, candidias-, aspergillos- och listerios-infektion). De flesta fallen av tuberkulos inträffade inom de första åtta månaderna efter behandlingsstart och kan tänkas återspegla återfall av latent sjukdom.

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

Inga maligniteter observerades hos 249 pediatriska patienter med en exponeringstid av 655,6 patientår i Humira-studier hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit). Dessutom observerades inga maligniteter hos 192 pediatriska patienter med en exponering av 498,1 patientår under Humira studier på pediatriska patienter med Crohns sjukdom. Inga maligniteter observerades hos 77 pediatriska patienter med en exponeringstid av 80,0 patientår i Humira-studier hos pediatriska patienter med kronisk plackpsoriasis. Inga maligniteter observerades hos 60 pediatriska patienter med en exponeringstid av 58,4 patientår i en Humira-studie på pediatriska patienter med uveit.

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

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

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

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

Autoantikroppar

Vid flera tillfällen undersöktes patienternas serum i reumatoid artrit studierna I-V för att se om autoantikroppar kunde påvisas. Av de patienter hos vilka man i de studierna inte kunde påvisa autoantikroppar initialt, utvecklade 11,9% av patienterna som behandlades med Humira och 8,1% av patienterna som fick placebo och aktiv kontroll, positiva titrar av autoantikroppar efter 24 veckor. Två av de 3441 patienter som behandlades med Humira i alla reumatoid artrit och psoriasisartrit studierna

utvecklade kliniska tecken på nydebuterat lupusliknande syndrom. Patienterna förbättrades efter att behandlingen avbrutits. Inga patienter utvecklade lupusnefrit eller fick symtom från CNS.

Lever och gallvägar

I kontrollerade fas-3 prövningar med Humira hos patienter med reumatoid artrit och psoriasisartrit med en kontrollperiod mellan 4 till 104 veckor så uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 3,7% av Humira-behandlade patienter och 1,6% av kontroll-behandlade patienter.

I kontrollerade fas-3 prövningar med Humira hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 4 till 17 år och entesitrelaterad artrit som var 6 till 17 år, uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 6,1% av Humira-behandlade patienter och 1,3% av kontroll-behandlade patienter. De flesta ALAT ökningar uppstod vid samtidig användning av metotrexat. Ingen ALAT ökning ≥ 3 x ULN uppstod i fas-3 prövningar med Humira hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 2 till <4 år.

I kontrollerade fas-3 prövningar med Humira hos patienter med Crohn's sjukdom och ulcerös kolit med en varierande kontrollperiod på mellan 4 och 52 veckor, så uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 0,9% av Humira-behandlade patienter och 0,9% av kontroll-behandlade patienter.

I fas-3 prövningen av Humira hos pediatriska patienter med Crohns sjukdom, som utvärderade effekt och säkerhet hos två kroppsviktsjusterade underhållsdoseringar, efter en kroppsviktsjusterad induktionsbehandling upp till 52 veckors behandling, så uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 2,6 % (5/192) av patienterna, där 4 patienter hade samtidig immunosupprimerande behandling vid baslinjen.

I kontrollerade fas-3 prövningar med Humira hos patienter med plackpsoriasis med en kontrollperiod på mellan 12 och 24 veckor, så uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 1,8% av Humira-behandlade patienter och 1,8% av kontroll-behandlade patienter.

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

I kontrollerade prövningar med Humira (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 Humira-behandlade patienter respektive kontrollbehandlade patienter, uppstod ALAT-ökningar ≥ 3 x ULN hos 2,4 % av Humira-behandlade 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 leverrubbningar som kan föregå leversvikt, såsom hepatit inklusive autoimmun hepatit, hos patienter som får adalimumab.

Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdosering

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxna med reumatoid artrit

Humira har utvärderats i mer än 3000 patienter i alla kliniska reumatoid artrit-studier. Effekten och säkerheten av Humira 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. Humira 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. Humira 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 Humira varje vecka i 52 veckor. Den tredje gruppen fick 40 mg Humira 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 Humira/MTX administrerades varannan vecka i upp till 10 år.

RA-studie IV bedömde huvudsakligen säkerheten hos 636 patienter som var ≥18 år gamla med måttlig- till högaktiv reumatoid artrit. Patienterna tilläts antingen vara DMARD -naiva eller stå kvar på sin pågående reumatologiska behandling, förutsatt att denna var stabil sedan minst 28 dagar. Dessa terapier inkluderade metotrexat, leflunomid, hydroxiklorokin, sulfasalazin och/eller guldsalter. Patienterna randomiserades till 40 mg Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka kombinerat med metotrexat, Humira 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 Humira administrerades varannan vecka i upp till 10 år.

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

ACR-svar

Andelen av de Humirabehandlade 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	Humira[b]/ MTX[c] n=63	Placebo n=110	Humira[b] n=113	Placebo/ MTX[c] n=200	Humira[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 Humira administrerat varannan vecka
[c] MTX = Metotrexat
**p<0,01, Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka så fortsatte 114 patienter med Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka under 10 år. Av dessa så hade 64 patienter (79,0%) ett ACR 20 svar; 56 patienter (69,1%) ACR 50 svar och 43 patienter (53,1%) ett ACR 70 svar.

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

I RA-studierna I-IV uppnådde de Humirabehandlade 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 Humira och metotrexat, till patienter med tidig reumatoid artrit som var metotrexat-naiva, till snabbare och signifikant högre ACR-svar än metotrexat eller Humira 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	Humira n=274	Humira/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 Humira/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.
[b] p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Humira i monoterapi med Humira/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.
[c] p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka, så fortsatte 170 patienter med Humira 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 Humira/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 Humira. Kombinationsbehandlingen med Humira/metotrexat var kliniskt och statistiskt överlägsen behandlingen med metotrexat ($p<0,001$) och Humira ($p<0,001$) 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 Humira eller en kombination av Humira/metrotrexat och som gick in i den öppna förlängningsstudien genomgick 171 patienter 10 års behandling med Humira. Bland dessa patienter rapporterades bibehållen klinisk remission vid 10 år hos 109 (63,7%).

Radiografisk behandlingseffekt

I RA-studie III, där de Humira-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". Humira/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 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 Humira 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 Humira 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]	Humira/MTX 40 mg varannan vecka	Placebo/MTX-Humira/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 Humira.
[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)	Humira n=274 (95% konfidensintervall)	Humira/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 Humira/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.
[b] p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Humira i monoterapi med Humira/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.
[c] p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Humira 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 Humira/metotrexat (63,8% respektive 61,2%) jämfört med metotrexat i monoterapi (37,4% respektive 33,5%, p<0,001) och Humira 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, Humira i monoterapi och Humira/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 Humira, 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 Humira 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 Humira/metotrexat jämfört med metotrexat eller Humira 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

Humiras säkerhet och effekt studerades hos vuxna patienter med kronisk plackpsoriasis (≥ 10% BSA = Body Surface Area 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. Humiras 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 1212 patienter inom tre behandlingsperioder. I period A, fick patienter placebo eller Humira 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 Humira varannan vecka. Patienter som bibehöll ≥PASI 75 vid vecka 33 och som ursprungligen randomiserades till aktiv behandling i Period A, rerandomiserades i period C till 40 mg Humira varannan vecka eller placebo i ytterligare 19 veckor. För alla behandlingsgrupper var medelvärdet på baslinjen PASI 18,9 och värdet på baslinjen för PGA varierade från “måttlig” (53% av de inkluderade patienterna) till “svår” (41%) till “mycket svår” (6%).

Psoriasis studie II (CHAMPION) jämförde säkerhet och effekt av Humira 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 Humira följt av 40 mg varannan vecka (påbörjas en vecka efter startdosen) i 16 veckor. Det finns inga data som jämför Humira och MTX efter 16 veckors behandling. Patienter som får MTX och som uppnådde ett ≥PASI 50 svar vid vecka 8 och/eller 12 fick inga ytterligare doshöjningar. För alla behandlingsgrupper var medelvärdet på baslinjen PASI 19,7 och värdet på baslinjen Physician’s Global Assessment (PGA) varierade från “mild” (<1%) till “måttlig” (48%) till “svår” (46%) till “mycket svår” (6%).

Patienter som deltog i alla fas II och fas III psoriasisstudier kunde enrollera till en öppen förlängningsstudie, där Humira 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) Effektresultat vid 16 veckor

	Placebo N=398 n (%)	**Humira 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 centrer justerad frekvens [b] p<0,001, Humira jämfört med placebo		

Tabell 12
Ps studie II (CHAMPION) effektresultat vid 16 veckor

	Placebo N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**Humira 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 Humira jämfört med placebo [b] p<0,001 Humira jämfört med methotrexate [c] p<0,01 Humira jämfört med placebo [d] p<0,05 Humira 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 Humira, 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 Humirabehandling i 52 veckor i Psoriasis studie I och fortsatte med Humira i den öppna förlängningsstudien. Terapisvar med PASI 75 och PGA med värdena ”utläkt” eller ”minimal”, hos dessa patienter var 74,7% respektive 59,0% efter ytterligare 108 veckor av öppen behandling (totalt 160 veckor). I en analys där alla patienter som lämnade studien på grund av biverkningar eller brist på effekt, eller som dos-ökade, räknades som non-responders, var PASI 75-svar och PGA-värde ”utläkt” eller ”minimal” hos dessa patienter 69,6% respektive 55,7% efter ytterligare 108 veckor av öppen behandling (totalt 160 veckor).

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

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

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

Psoriasis studie III (REACH) jämförde Humiras 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 Humira 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

Humira 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 Humira jämfört med placebo hos 217 vuxna patienter med måttlig till svår nagelpsoriasis. Patienterna fick en startdos av 80 mg Humira följt av 40 mg varannan vecka (med start en vecka efter startdosen) eller placebo under 26 veckor följt av en öppen förlängningsstudie med Humira-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). Humira 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 Effektresultat vid 16, 26 och 52 veckor

Endpoint	Vecka 16 Placebokontrollerad		Vecka 26 Placebokontrollerad		Vecka 52 Öppen förlängningsstudie
	Placebo N=108	Humira 40 mg varannan vecka N=109	Placebo N=108	Humira 40 mg varannan vecka N=109	Humira 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, Humira *vs.* placebo					

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

Crohns sjukdom hos vuxna

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

Induktion av klinisk remission (definierad som CDAI < 150) utvärderades i två studier, CD-studie I (CLASSIC I) och CD-studie II (GAIN). I CD studie I randomiserades 299 TNF-antagonist naiva patienter till en av fyra behandlingsgrupper; placebo vid vecka 0 och 2, 160 mg Humira 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 Humira 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	**Humira 80/40 mg N = 75**	**Humira 160/80 mg N=76**	**Placebo N=166**	**Humira 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 Humira 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 Humira varannan vecka**	**40 mg Humira 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 Humira jämfört med placebo parvisa jämförelser av proportioner
**	p < 0,02 för Humira 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 Humira 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 Humira 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

Humiras 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 Humira 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 Humira.

Klinisk respons

Resultaten från båda studierna demonstrerade en statistiskt signifikant minskning av risken för behandlingssvikt hos patienter som behandlats med Humira jämfört med patienter som fått placebo (se tabell 16). Båda studierna demonstrerade en tidig och bibehållen effekt av Humira 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 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

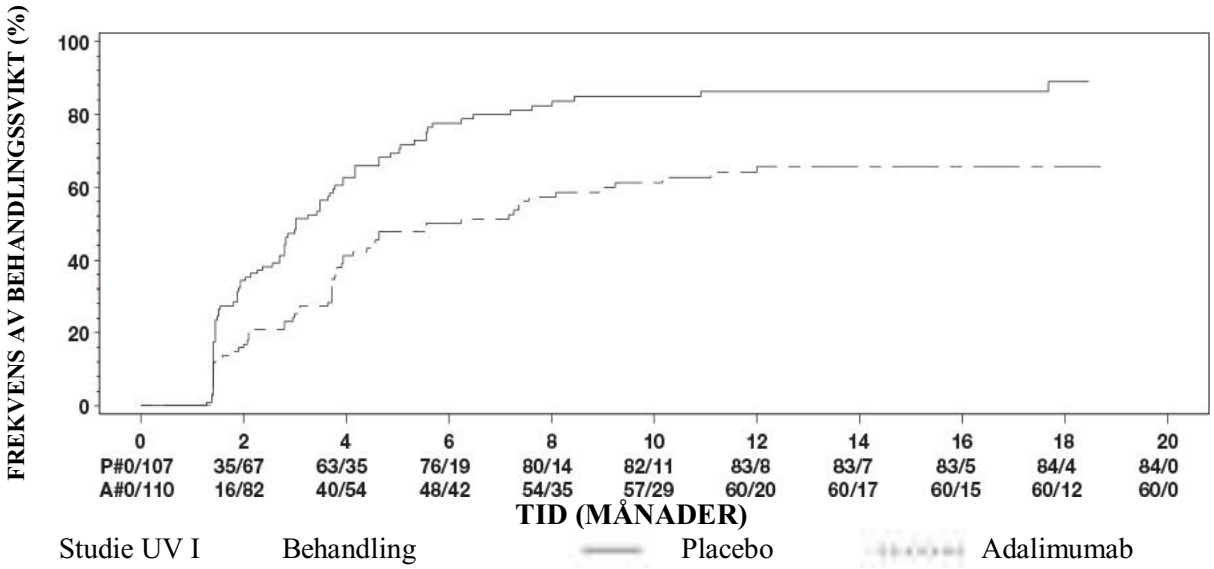
OBS: Behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I), eller vid eller efter vecka 2 (studie UV II) räknades som en incident. Bortfall på grund av andra skäl än behandlingssvikt censurerades vid tidpunkten då bortfallet skedde.

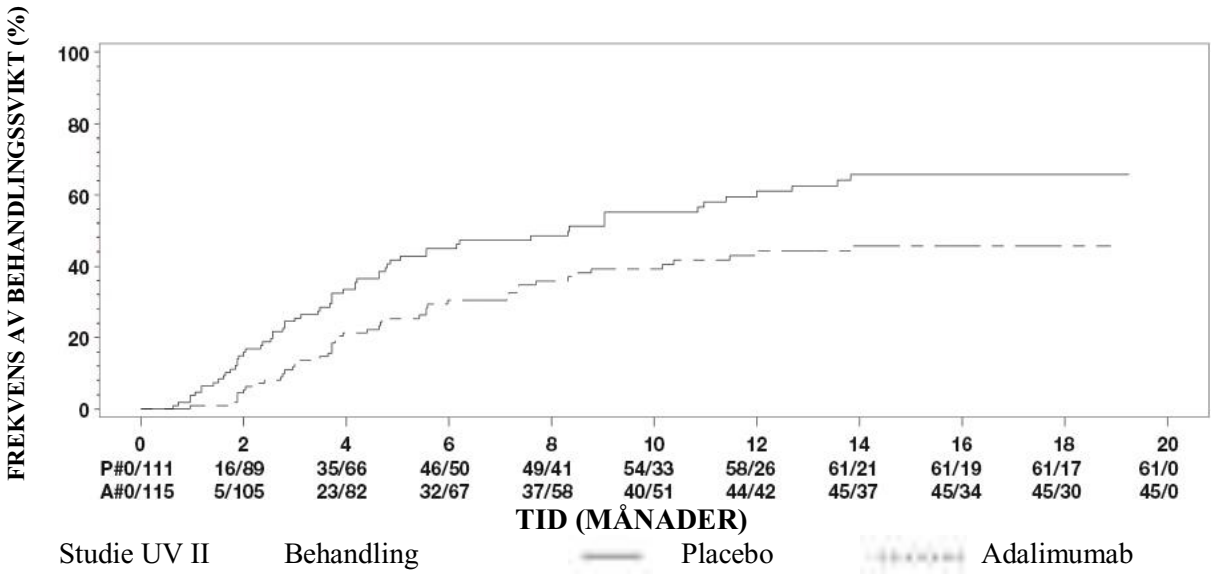
[a] HR för adalimumab jämfört med placebo från proportionella hazard-regressioner med behandling som faktor.

[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# = HUMIRA (Antal incidenter/Antal i riskzonen)

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

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

Livskvalitet

Patientrapporterade utfall med avseende på synrelaterade funktioner mättes i båda kliniska studierna, med hjälp av NEI VFQ-25. Humira 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 Humira 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.

Hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 4-17 år, identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 15,8% (27/171) av patienter som behandlades med adalimumab. Hos patienter som inte samtidigt fick metotrexat, var incidensen 25,6% (22/86) jämfört med 5,9% (5/85) då

adalimumab gavs som tillägg till metotrexat. Hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 2 till <4 år eller 4 år och äldre med en kroppsvikt <15 kg, identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 7% (1/15) av patienterna och den patienten fick samtidig metotrexat-behandling.

Hos patienter med entesitrelaterad artrit, identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 10,9% (5/46) av patienterna som behandlades med adalimumab. Hos patienter som inte samtidigt fick metotrexat, var incidensen 13,6% (3/22), jämfört med 8,3% (2/24) då adalimumab gavs som tillägg till metotrexat.

Patienter i reumatoid artrit-studie I, II och III testades vid ett flertal tidpunkter för anti-adalimumab antikroppar under perioden 6 till 12 månader. I de pivotala studierna identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 5,5% (58/1053) av adalimumab-behandlade patienter i jämförelse med 0,5% (2/370) för placebo. Hos patienter som inte samtidigt gavs metotrexat var incidensen 12,4% i jämförelse med 0,6% då adalimumab användes som tillägg till metotrexat.

Hos pediatriska patienter med psoriasis identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 5/38 patienter (13%) som behandlats med 0,8 mg/kg adalimumab som monoterapi.

Hos vuxna patienter med psoriasis identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 77/920 patienter (8,4%) som behandlats med adalimumab som monoterapi.

Hos vuxna patienter med plackpsoriasis som stod på långtidsbehandling med adalimumab som monoterapi och som deltog i en utsättnings- och återbehandlingsstudie, var förekomsten av antikroppar mot adalimumab efter återbehandlingen (11 av 482 patienter, 2,3%) liknande den som sågs innan utsättandet (11 av 590 patienter, 1,9%).

Hos pediatriska patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom utvecklades anti-adalimumab antikroppar hos 3,3% av patienter som behandlats med adalimumab.

Hos vuxna patienter med Crohns sjukdom identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 7/269 patienter (2,6%).

Hos vuxna patienter med icke-infektiös uveit identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 4,8% (12/249) av patienterna som behandlats med adalimumab.

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

Pediatrisk population

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

Säkerhet och effekt av Humira 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 Humira 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 studieläkemedel. Patienterna kvarstod på stabila doser med icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) och/eller prednison (≤ 0,2 mg/kg/dag eller maximalt 10 mg/dag). I OL LI fasen fick alla patienter 24 mg/m^2 upp till maximalt 40 mg Humira 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 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 pediatriskt ACR 30 respons vid vecka 16, kvalificerades till att randomiseras in i den dubbelblinda (DB) fasen och fick antingen Humira 24 mg/ m^2 upp till maximalt 40 mg, eller placebo varannan vecka under ytterligare 32 veckor eller tills sjukdomsförsämring inträffade. Kriterier för sjukdomsförsämring definierades som en försämring av ≥ 30% från baslinjen hos ≥ 3 av de 6 kriterierna för pediatrisk ACR 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	Humira / MTX (N = 38)	Placebo / MTX (N = 37)	Humira (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 pediatriska ACR-svaren (ACR 30/50/70/90) i upp till sex år i OLE fasen hos patienter som fick Humira 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 Humira och MTX jämfört med Humira enbart. Då man tar dessa resultat under övervägande, rekommenderas att Humira 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 Humira utvärderades i en öppen multicenter studie hos 32 barn (2-<4 år eller 4 år och uppåt med vikten <15 kg) med måttlig till allvarlig, pågående polyartikulär JIA. Patienterna fick 24 mg/m^2 kroppsytearea (BSA) av Humira upp till maximalt 20 mg varannan vecka som en singeldos via subkutan injektion under minst 24 veckor. Under studien så använde de flesta patienterna samtidigt MTX, ett fåtal rapporterade att de använda kortikosteroider eller NSAIDs.

Vid vecka 12 och vecka 24, så var PedACR 30 svaret 93,5% respektive 90,0%, då 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 Pediatriska ACR 30 svaren i upp till 60 veckor under OLE fasen hos patienter som fick Humira under hela den perioden. Sammantaget behandlades 20 patienter under 60 veckor eller längre.

Entesitrelaterad artrit

Säkerhet och effekt av Humira utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind studie hos 46 pediatriska patienter (6-17 år) med måttlig entesitrelaterad artrit. Patienter randomiserades till att antigen få 24 mg/m^2 kroppsyta av Humira upp till maximalt 40 mg, eller placebo, varannan vecka i 12 veckor. Den dubbelblindade perioden följdes av en öppen period där patienter fick 24 mg/m^2 kroppsyta av Humira 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 Humira-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 Humira-gruppen som stannade kvar i studien. Även om det inte var statistiskt signifikant, visade majoriteten av patienterna klinisk förbättring i sekundära endpoints såsom antalet entesititer, antalet ömma leder, antalet svullna leder, pediatrisk ACR 50-svar och pediatrisk ACR 70-svar.

Pediatriska patienter med plackpsoriasis

Effekten hos Humira utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad studie med 114 pediatriska 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 Humira 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 Humira 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
Effektresultat för pediatriska patienter med plackpsoriasis vid vecka 16

	MTX[a] N=37	Humira 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; Humira 0,8 mg/kg jämfört med MTX
[c] P= 0,083; Humira 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 (definerat 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.

Pediatriska patienter med Crohns sjukdom

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

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

Vid vecka 4 randomiserades patienterna 1:1 baserat på sin kroppsvikt vid denna tidpunkt till underhållsbehandling, antingen i lågdos eller standarddos, som visas i tabell 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
Pediatrisk CD studie
PCDAI Klinisk remission och svar

	Standarddos 40/20 mg varannan vecka N = 93	**Lågdos 20/10 mg varannan vecka N = 95**	**P-värde***
Vecka 26			
Klinisk remission	38,7%	28,4%	0,075
Kliniskt svar	59,1%	48,4%	0,073
Vecka 52			
Klinisk remission	33,3%	23,2%	0,100
Kliniskt svar	41,9%	28,4%	0,038
* p-värde för standarddos jämfört med lågdos.			

Tabell 22
Pediatrisk CD studie
Diskontinuering av kortikosteroider eller immunomodulerare och fistelremission

	Standarddos 40/20 mg varannan vecka	**Lågdos 20/10 mg varannan vecka**	**P-värde[1]**
Diskontinuering kortikosteroider	**N= 33**	**N=38**	
Vecka 26	84,8%	65,8%	0,066
Vecka 52	69,7%	60,5%	0,420
Diskontinuering av immunomodulerare[2]	**N=60**	**N=57**	
Vecka 52	30,0%	29,8%	0,983
Fistelremission[3]	**N=15**	**N=21**	
Vecka 26	46,7%	38,1%	0,608
Vecka 52	40,0%	23,8%	0,303

[1] p-värde för standarddos jämfört med lågdos.
[2] Immunosupprimerande behandling kunde endast avbrytas vid eller efter vecka 26 av prövaren om patienten ej nådde kriteriet för klinisk respons.
[3] definierad som stängning av alla fistlar som var öppna vid baslinjen under minst 2 efterföljande post-baslinje besök.

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

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

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

Pediatriska patienter med uveit

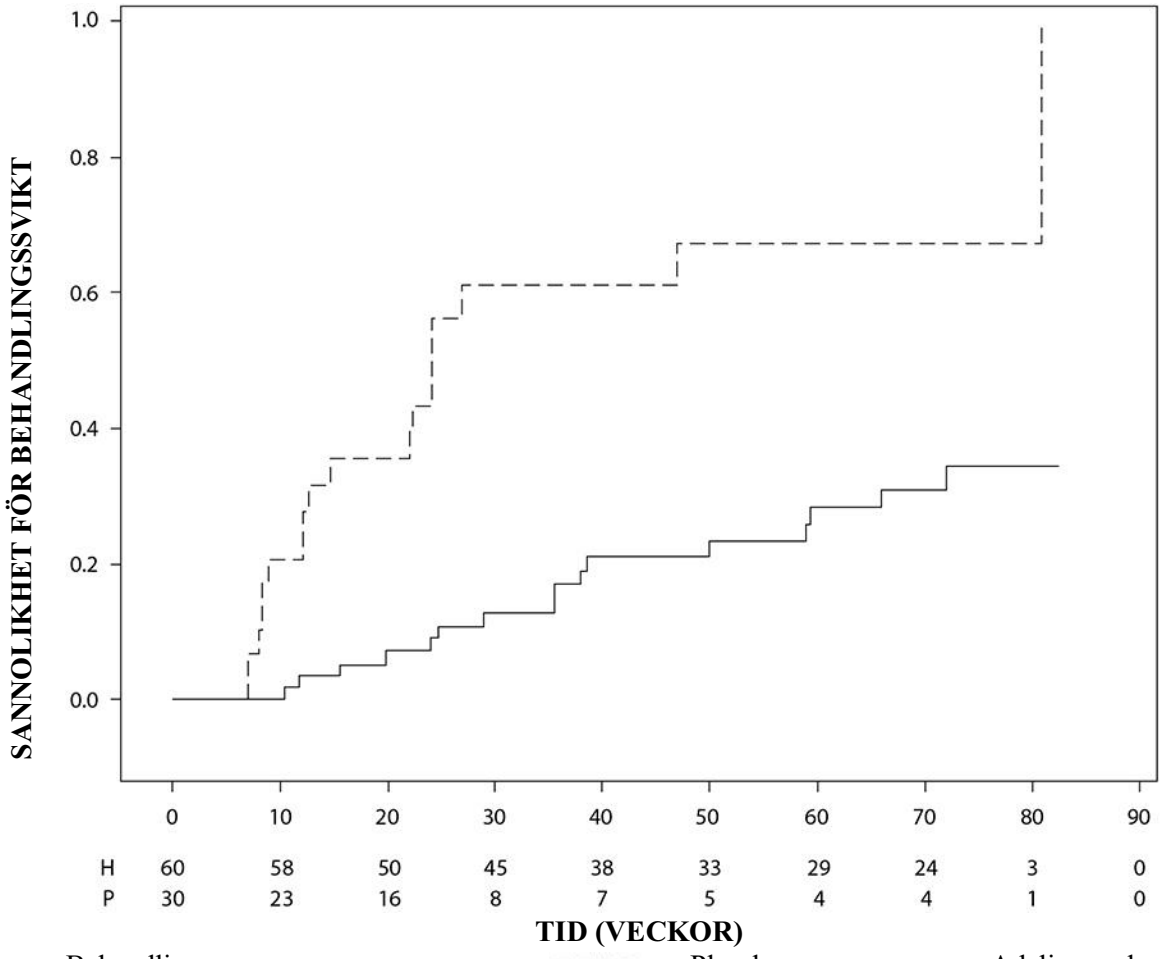
Humiras säkerhet och effekt utvärderades i en randomiserad, dubbelmaskerad, kontrollerad studie med 90 pediatriska patienter från 2 till < 18 års ålder med aktiv JIA-associerad icke-infektiös främre uveit och som inte svarat på minst 12 veckors behandling med metotrexat. Patienterna fick antingen placebo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

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

Kliniskt svar

Adalimumab fördröjde signifikant tiden till behandlingssvikt i jämförelse med placebo (se figur 1, 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 pediatrisk uveit



OBS: P = Placebo (antal i riskzonen); H = HUMIRA (antal i riskzonen).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption och distribution

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

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

Efter administrering av 24 mg/m^2 (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 pediatriska patienter med kronisk plackpsoriasis var medelvärdet ± SD för dalkoncentrationen av adalimumab vid steady state cirka 7,4 ± 5,8 µg/mL (79% CV).

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

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

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

Exponerings-responsförhållande hos pediatriska patienter

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

Exponerings-responsförhållanden mellan koncentrationen av adalimumab och effekt hos pediatriska patienter med svår kronisk plackpsoriasis fastställdes för PASI 75 respektive PGA ”utläkt” eller

”minimal”. PASI 75 och PGA ”utläkt” eller ”minimal” ökade med ökande koncentrationer av adalimumab, båda med en liknande EC50 på cirka 4,5 µg/ml (95% CI 0,4-47,6 respektive 1,9-10,5).

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 (~ 40 mg) varierade clearence från 11 till 15 ml/timme, distributionsvolymen (V_{ss}) varierade mellan 5 till 6 liter och medelvärdet för terminal halveringstid var 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). 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 medelvärdet 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 Humira vecka 0 följt av 40 mg Humira vecka 2 en lägsta serumkoncentration av adalimumab på ca 5,5 µg/ml under induktionsperioden. En laddningsdos på 160 mg Humira vecka 0 följt av 80 mg Humira vecka 2 ger en lägsta serumkoncentration av adalimumab på ca 12 µg/ml under induktionsperioden. Medelvärdet för de lägsta steady-state nivåerna på ca 7 µg/ml observerades hos patienter med Crohns sjukdom som fick en underhållsdos på 40 mg Humira 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 pediatriska patienter ≥ 40 kg med CD.

Eliminering

Populationsbaserade farmakokinetiska analyser med data från mer än 1300 RA patienter visade en tendens till högre synbar clearence med ökande kroppsvikt. Efter justering för viktskillnader, verkade skillnader i kön och ålder ha minimal effekt på adalimumabs clearence. Serumnivåerna av fritt adalimumab (inte bundet till anti-adalimumab antikroppar, AAA) observerades vara lägre hos patienter med mätbara AAA.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Humira har inte studerats hos denna patientpopulation.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

En Humira förfylld spruta kan förvaras vid rumstemperatur upp till högst 25°C under en period upp till 14 dagar. Sprutan måste skyddas från ljus och kasseras om den ej används inom 14-dagarsperioden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Humira 20 mg injektionsvätska i förfylld spruta (typ I glas) med en kolv (bromobutyl gummi) och en nål med nålskydd (termoplastisk elastomer) för engångsbruk.

Förpackningar;
- 2 förfyllda sprutor (0,2 ml steril lösning) enskilt förpackade med 1 spritsudd vardera i ett blister.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/256/022

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 8 September 2003
Datum för senaste förnyade godkännandet: 8 September 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Humira 40 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 0,8 ml endos-flaska innehåller 40 mg adalimumab.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Humira 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). Humira kan ges som monoterapi vid intolerans för metotrexat eller då fortsatt behandling med metotrexat är olämplig (för effekt vid monoterapi, se avsnitt 5.1). Humira har inte studerats hos patienter yngre än 2 år.

Entesitrelaterad artrit

Humira 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).

Pediatriska patienter med plackpsoriasis

Humira 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

Humira 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).

Pediatriska patienter med Crohns sjukdom

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

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

Pediatriska patienter med ulcerös kolit

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

Pediatriska patienter med uveit

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

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

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

Dosering

Pediatrisk population

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit från 2 års ålder

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

Tabell 1. Humira 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 Humira för patienter under 2 år för denna indikation.

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Entesitrelaterad artrit

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

Tabell 2. Humira dosering för patienter med entesitrelaterad artrit

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

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

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatriska patienter med plackpsoriasis

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

Tabell 3. Humira dosering för pediatriska patienter med plackpsoriasis

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

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

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

Säkerheten för Humira hos pediatriska patienter med plackpsoriasis har studerats i ett genomsnitt av 13 månader.

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

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

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

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

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

Den rekommenderade doseringen av Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka kan en ökning av doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka övervägas.

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

Fortsatt behandling efter 12 veckor ska noggrant övervägas hos en patient utan förbättring inom denna tidsperiod.

Om behandlingen avbryts kan Humira 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 Humira hos barn yngre än 12 år för denna indikation.

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatriska patienter med Crohns sjukdom

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

Tabell 4. Humira dosering för pediatriska patienter med Crohns sjukdom

Kroppsvikt	**Induktionsdos**	**Underhållsdos med start vecka 4**
< 40 kg	• 40 mg vecka 0 och 20 mg vecka 2 Om det finns behov av ett snabbare behandlingssvar, kan följande dos användas, med medvetenheten att risken för biverkningar kan vara högre vid användning av den högre induktionsdosen: • 80 mg vecka 0 och 40 mg vecka 2	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 terapisvar kan ha fördel av att höja doseringen 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 Humira för barn under 6 år för denna indikation.

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatriska patienter med ulcerös kolit

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

Tabell 5. Humira dosering för pediatriska patienter med ulcerös kolit

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

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

Humira kan finnas tillgängligt i olika styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatriska patienter med uveit

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

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

Tabell 6. Humira dosering för pediatriska 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 Humira 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 Humira hos barn < 6 år (se avsnitt 5.2).

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

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

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Försämrad njur- och/eller leverfunktion

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

Administreringssätt

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

Humira finns tillgänglig i andra styrkor och förpackningstyper.

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 tillverkningssatsnumret på det administrerade läkemedlet tydligt noteras i patientens journal.

Infektioner

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

Behandling med Humira 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 Humirabehandling övervägas före behandlingen påbörjas (se *Andra opportunistiska infektioner)*.

Patienter som utvecklar en ny infektion under tiden för behandling med Humira ska monitoreras noga och genomgå en fullständig diagnostisk utvärdering. Behandling med Humira 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 Humira övervägs att användas 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 Humira.

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 Humira. Rapporterna inkluderade fall av pulmonell och extrapulmonell (dvs. disseminerad) tuberkulos.

Före behandlingsstart med Humira 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 Humira påbörjas (se avsnitt 4.3).

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

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

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

Användning av anti-tuberkulosprofylax ska också övervägas före behandlingsstart med Humira 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 Humira. Några patienter som behandlats framgångsrikt för aktiv tuberkulos har insjuknat i tuberkulos igen under behandling med Humira.

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 Humira.

Andra opportunistiska infektioner

Opportunistiska infektioner, inklusive invasiv svampinfektion har setts hos patienter som får Humira. 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 Humirabehandling 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 Humira. Vissa fall har haft dödlig utgång. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Humira 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 Humira 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 Humira avbrytas och effektiv antiviral behandling och lämplig ytterligare behandling påbörjas.

Neurologiska händelser

Humira 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 demyelinerande sjukdom, inklusive Guillain-Barré syndrom. Förskrivare ska vara försiktiga när användning av Humira övervägs till patienter med existerande eller nyligen debuterade symtom som överensstämmer med en diagnos på centrala eller perifera demyeliniserande tillstånd; att avbryta behandling med Humira 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 Humira-behandling startas och regelbundet under behandlingen för att utvärdera underliggande eller påbörjade centrala demyeliniserande tillstånd.

Allergiska reaktioner

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

Immunosuppression

I en studie på 64 patienter med reumatoid artrit som behandlades med Humira, 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 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 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 Humira 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 Humira ska noga övervägas. En risk för utvecklande av hepatospleniskt T-cellslymfom hos patienter som behandlas med Humira 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 Humira behandling av dessa patienter (se avsnitt 4.8).

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

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

Med tillgängliga data är det inte känt om behandling med adalimumab påverkar risken för att utveckla dysplasi eller koloncancer. Alla patienter med ulcerös kolit vilka löper ökad risk för dysplasi eller koloncarcinom (t.ex. patienter med långvarig ulcerös kolit eller primär skleroserande kolangit) eller som har dysplasi eller koloncarcinom i anamnesen bör undersökas regelbundet med avseende på dysplasi 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 Humira. Samtliga patienter ska uppmanas att omedelbart söka läkarvård om de utvecklar tecken och symtom som indikerar bloddyskrasi (t.ex. långvarig feber, blåmärke, blödning, blekhet) under pågående behandling med Humira. Behandlingsuppehåll med Humira ska övervägas hos patienter med konstaterad signifikant hematologisk avvikelse.

Vaccinationer

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

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

Patienter på Humira 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 Humira. Humira ska användas med försiktighet hos patienter med mild hjärtsvikt (NYHA klass I/II). Humira är kontraindicerat vid måttlig eller svår hjärtsvikt (se avsnitt 4.3). Behandling med Humira ska avbrytas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrar symtomen på kronisk hjärtsvikt.

Autoimmuna processer

Behandling med Humira kan resultera i bildning av autoimmuna antikroppar. Långtidseffekten av Humirabehandling för utvecklande av autoimmuna sjukdomar är okänd. Om en patient utvecklar symtom som påminner om lupusliknande syndrom efter behandling med Humira och är positiv för antikroppar mot dubbelsträngat DNA, ska ytterligare behandling med Humira 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 Humira. Adalimumabs långa halveringstid ska tas i beaktande om ett kirurgiskt ingrepp planeras. En patient som fordrar kirurgi under pågående Humira-behandling bör övervakas noggrant för infektioner och lämpliga åtgärder ska vidtas. Det finns begränsad erfarenhet gällande säkerhet bland patienter som genomgår proteskirurgi under pågående Humira-behandling.

Tunntarmsobstruktioner

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

Äldre

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

Pediatrisk population

Se vaccinationer ovan.

Hjälpämnen med känd effekt

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

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

Graviditet

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

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

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

Beroende på sin hämning av TNFα, kan adalimumab som administreras under graviditet påverka normalt immunsvar hos 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 bröstmjölk i mycket låga koncentrationer. Koncentrationerna av adalimumab i bröstmjölk var 0,1% till 1% av moderns serumnivå. Oralt intag av immunoglobulin G proteiner genomgår intestinal proteolys och har låg biotillgänglighet. Inga effekter förväntas på det ammande nyfödda barnet. Följaktligen kan Humira användas under amning.

Fertilitet

Preklinisk data på fertilitetseffekter av adalimumab finns ej tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Humira studerades hos 9506 patienter i pivotala kontrollerade och öppna studier i upp till 60 månader eller längre. Dessa studier innefattade såväl reumatoid artrit-patienter med kort- och långvarig sjukdomshistoria, juvenil idiopatisk artrit-patienter (polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit) som patienter med axial spondylartrit (ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS), psoriasisartrit, Crohns sjukdom, ulcerös kolit, psoriasis, hidradenitis suppurativa och uveit. Pivotala kontrollerade studier innefattade6089 patienter som behandlats med Humira och 3801 patienter som erhållit placebo eller aktiv jämförande substans under den kontrollerade studieperioden.

Proportionen av patienter som på grund av biverkningar avbröt behandling under den dubbelblinda, kontrollerade delen av pivotala studier var 5,9% för patienter som fick Humira 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 Humira. TNF-antagonister såsom Humira påverkar immunsystemet och dess användning i kroppens försvar mot infektion och cancer.
Dödliga och livshotande infektioner (inklusive sepsis, opportunistiska infektioner och Tbc), HBV-reaktivering och olika maligniteter (inklusive leukemi, lymfom och HSTCL) har också rapporterats vid användning av Humira.

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

Pediatrisk population

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

Lista över biverkningar i tabellform

Följande lista med biverkningar är baserad på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenheter efter marknadsföring och visas i tabell 7 nedan, uppdelade i organklasser och frekvens: mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100 till < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1000 till < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från 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, 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)]
	Ingen känd frekvens	Hepatospleniskt T-cell lymfom[1)], Merkel-cellscarcinom (neuroendokrin carcinom i huden) [1)], Kaposis sarkom

Organklass	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet*	Mycket vanliga	Leukopeni (inklusive neutropeni och agranulocytos), anemi
	Vanliga	Leukocytos, trombocytopeni
	Mindre vanliga	Idiopatisk tromobytopen purpura
	Sällsynta	Pancytopeni
Immunsystemet*	Vanliga	Hypersensitivitet, allergier (inklusive säsongsallergi)
	Mindre vanliga	Sarkoidos[1)], Vaskulit
	Sällsynta	Anafylaxi[1)]
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Förhöjda lipider
	Vanliga	Hypokalemi, förhöjda urinsyror, avvikande natrium i blod, hypokalcemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering
Psykiska störningar	Vanliga	Humörsvängningar (inklusive depression), ångest, sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet*	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Parestesi (inklusive hypoastesi), migrän, nervrotskompression
	Mindre vanliga	Cerebrovaskulär olycka[1)], tremor, neuropati
	Sällsynta	Multipel skleros, demyelinerande 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, tinnitus
Hjärtat*	Vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Hjärtinfarkt[1)], arytmi, kronisk hjärtsvikt
	Sällsynta	Hjärtstillestånd
Blodkärl	Vanliga	Hypertension, rodnad, hematom

Organklass	Frekvens	Biverkningar
	Mindre vanliga	Aortaaneurysm, vaskulär artärocklusion, tromboflebit
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum*	Vanliga	Astma, dyspné, hosta
	Mindre vanliga	Pulmonell embolism[1)], interstitiell lungsjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom, pneumonit, pleural effusion[1)]
	Sällsynta	Pulmonell fibros[1)]
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärta, illamående och kräkning
	Vanliga	Gastrointestinal blödning, dyspepsi, gastroesofageal reflux sjukdom, sicca syndrom
	Mindre vanliga	Pankreatit, dysfagi, ansiktsödem
	Sällsynta	Intestinal perforation[1)]
Lever och gallvägar*	Mycket vanliga	Förhöjda leverenzymer
	Mindre vanliga	Kolecystit och kolelitias, leversteatos, förhöjt bilirubin
	Sällsynta	Hepatit, reaktivering av hepatit B[1)], autoimmun hepatit[1)]
	Ingen känd frekvens	Leversvikt[1)]
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag (inklusive exfoliativa hudutslag)
	Vanliga	Nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis (inklusive palmoplantar pustular psoriasis)[1)], urtikaria, blåmärken (inklusive purpura), dermatit (inklusive eksem), sköra naglar, hyperhidros, alopeci[1)], pruritus
	Mindre vanliga	Nattsvettningar, ärr
	Sällsynta	Erytema multiforme[1)], Stevens-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

Organklass	Frekvens	Biverkningar
	Sällsynta	Lupus-liknande syndrom
Njurar och urinvägar	Vanliga Mindre vanliga	Försämrad njurfunktion, hematuri, Nokturi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Erektil dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*	Mycket vanliga Vanliga Mindre vanliga	Reaktion vid injektionsstället (inklusive erytem vid injektionsstället) Bröstsmärta, ödem, feber[1)] Inflammation
Undersökningar*	Vanliga Ingen känd frekvens	Koagulations- och blödningsstörningar (inklusive förlängd aktiverad partiell tromboplastintid), Positivt autoantikroppstest (inklusive dubbelsträngad DNA), förhöjt blodlaktatdehydrogenas 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 medelexponeringstid på ca 1–2 år utan kontrollgrupp, i synnerhet hos patienter med Crohns sjukdom och ulcerös kolit. Mekanismen bakom denna effekt är oklar men kan vara associerad med adalimumabs antiinflammatoriska effekt.

Hidradenitis suppurativa

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

Uveit

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

Förklaring av utvalda biverkningar

Reaktioner på injektionsstället

I de pivotala kontrollerade studierna hos vuxna och barn utvecklade 12,9% av patienterna som behandlades med Humira, 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 Humira-behandlade patienter och 1,46 per patientår hos patienter behandlade med placebo- eller aktiv kontroll. Infektionerna bestod huvudsakligen i nasofaryngit, övre luftvägsinfektion och bihåleinflammation. Flertalet patienter fortsatte med Humira efter utläkt infektion.

Incidensen av allvarliga infektioner uppgick till 0,04 per patientår hos Humira-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 Humira har allvarliga infektioner (inklusive dödliga infektioner, dock sällan förekommande) rapporterats. Dessa rapporter innefattar fall av tuberkulos (inklusive miliär och extrapulmonella lokalisationer) och invasiva opportunistiska infektioner (t e x disseminerad och extrapulmonell histoplasmos, blastomykos, koccidioidomykos, pneumocystit, candidias-, aspergillos- och listerios-infektion). De flesta fallen av tuberkulos inträffade inom de första åtta månaderna efter behandlingsstart och kan tänkas återspegla återfall av latent sjukdom.

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

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

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

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

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

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

Autoantikroppar

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

Lever och gallvägar

I kontrollerade fas-3 prövningar med Humira hos patienter med reumatoid artrit och psoriasisartrit med en kontrollperiod mellan 4 till 104 veckor så uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 3,7% av Humira-behandlade patienter och 1,6% av kontroll-behandlade patienter.

I kontrollerade fas-3 prövningar med Humira hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 4 till 17 år och entesitrelaterad artrit som var 6 till 17 år, uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 6,1% av Humira-behandlade patienter och 1,3% av kontroll-behandlade patienter. De flesta ALAT ökningar uppstod vid samtidig användning av metotrexat. Ingen ALAT ökning ≥ 3 x ULN uppstod i fas-3 prövningar med Humira hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 2 till <4 år.

I kontrollerade fas-3 prövningar med Humira hos patienter med Crohn's sjukdom och ulcerös kolit med en varierande kontrollperiod på mellan 4 och 52 veckor, så uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 0,9% av Humira-behandlade patienter och 0,9% av kontroll-behandlade patienter.

I fas-3 prövningen av Humira hos pediatriska patienter med Crohns sjukdom, som utvärderade effekt och säkerhet hos två kroppsviktsjusterade underhållsdoseringar, efter en kroppsviktsjusterad induktionsbehandling upp till 52 veckors behandling, så uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 2,6 % (5/192) av patienterna, där 4 patienter hade samtidig immunosupprimerande behandling vid baslinjen.

I kontrollerade fas-3 prövningar med Humira hos patienter med plackpsoriasis med en kontrollperiod på mellan 12 och 24 veckor, så uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 1,8% av Humira-behandlade patienter och 1,8% av kontroll-behandlade patienter.

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

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

I kontrollerade prövningar med Humira (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 Humira-behandlade patienter respektive kontrollbehandlade patienter, uppstod ALAT-ökningar ≥ 3 x ULN hos 2,4 % av Humira-behandlade patienter och hos 2,4 % av kontrollbehandlade patienter.

I den kontrollerade fas 3-prövningen av Humira hos pediatriska patienter med ulcerös kolit (N = 93) som utvärderade effekt och säkerhet av en underhållsdos på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka (N = 31) och en underhållsdos på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka (N = 32), efter

kroppsviktsjusterad induktionsdosering på 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 (N = 63), eller en induktionsdos på 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 (N = 30), förekom ALAT-stegringar ≥ 3 X ULN hos 1,1 % (1/93) av patienterna.

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

Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdosering

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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 Humira 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 Humira. Patienter som behandlas med Humira 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 Humira. Hos patienter med Crohns sjukdom ses ett minskat antal celler som uttrycker inflammatoriska

markörer i tjocktarmen inklusive en signifikant sänkning i uttrycket av TNFα. Endoskopistudier av tarmmukosa har visat på läkning hos adalimumab-behandlade patienter.

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxna med reumatoid artrit

Humira har utvärderats i mer än 3000 patienter i alla kliniska reumatoid artrit-studier. Effekten och säkerheten av Humira 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. Humira 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. Humira 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 Humira varje vecka i 52 veckor. Den tredje gruppen fick 40 mg Humira 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 Humira/MTX administrerades varannan vecka i upp till 10 år.

RA-studie IV bedömde huvudsakligen säkerheten hos 636 patienter som var ≥18 år gamla med måttlig- till högaktiv reumatoid artrit. Patienterna tilläts antingen vara DMARD -naiva eller stå kvar på sin pågående reumatologiska behandling, förutsatt att denna var stabil sedan minst 28 dagar. Dessa terapier inkluderade metotrexat, leflunomid, hydroxiklorokin, sulfasalazin och/eller guldsalter. Patienterna randomiserades till 40 mg Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka kombinerat med metotrexat, Humira 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 Humira administrerades varannan vecka i upp till 10 år.

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

ACR-svar

Andelen av de Humirabehandlade patienterna som uppnådde ACR 20, 50 och 70 effekt var likartad i RA-studierna I, II och III. Resultaten från 40 mg varannan vecka-doseringen är summerade i tabell 8.

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

Svar	RA-studie I[a]**		RA-studie II[a]**		RA-studie III[a]**	
	Placebo/ MTX[c] n=60	Humira[b]/ MTX[c] n=63	Placebo n=110	Humira[b] n=113	Placebo/ MTX[c] n=200	Humira[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 Humira administrerat varannan vecka
[c] MTX = Metotrexat
**p<0,01, Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka så fortsatte 114 patienter med Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka under 10 år. Av dessa så hade 64 patienter (79,0%) ett ACR 20 svar; 56 patienter (69,1%) ACR 50 svar och 43 patienter (53,1%) ett ACR 70 svar.

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

I RA-studierna I-IV uppnådde de Humirabehandlade 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 Humira och metotrexat, till patienter med tidig reumatoid artrit som var metotrexat-naiva, till snabbare och signifikant högre ACR-svar än metotrexat eller Humira 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	Humira n=274	Humira/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 Humira/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.
[b] p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Humira i monoterapi med Humira/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.
[c] p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka, så fortsatte 170 patienter med Humira 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 Humira/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 Humira. Kombinationsbehandlingen med Humira/metotrexat var kliniskt och statistiskt överlägsen behandlingen med metotrexat (p<0,001) och Humira (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 Humira eller en kombination av Humira/metrotrexat och som gick in i den öppna förlängningsstudien genomgick 171 patienter 10 års behandling med Humira. Bland dessa patienter rapporterades bibehållen klinisk remission vid 10 år hos 109 (63,7%).

Radiografisk behandlingseffekt

I RA-studie III, där de Humira-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". Humira/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 Humira 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 Humira 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]	Humira/MTX 40 mg varannan vecka	Placebo/MTX-Humira/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 Humira.
[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)	Humira n=274 (95% konfidensintervall)	Humira/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 Humira/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.
[b] p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Humira i monoterapi med Humira/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.
[c] p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Humira 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 Humira/metotrexat (63,8% respektive 61,2%) jämfört med metotrexat i monoterapi (37,4% respektive 33,5%, p<0,001) och Humira 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, Humira i monoterapi och Humira/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 Humira, 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 Humira 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 Humira/metotrexat jämfört med metotrexat eller Humira 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

Humiras säkerhet och effekt studerades hos vuxna patienter med kronisk plackpsoriasis (≥ 10% BSA = Body Surface Area 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. Humiras 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 1212 patienter inom tre behandlingsperioder. I period A, fick patienter placebo eller Humira 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 Humira varannan vecka. Patienter som bibehöll ≥PASI 75 vid vecka 33 och som ursprungligen randomiserades till aktiv behandling i Period A, rerandomiserades i period C till 40 mg Humira varannan vecka eller placebo i ytterligare 19 veckor. För alla behandlingsgrupper var medelvärdet på baslinjen PASI 18,9 och värdet på baslinjen för PGA varierade från “måttlig” (53% av de inkluderade patienterna) till “svår” (41%) till “mycket svår” (6%).

Psoriasis studie II (CHAMPION) jämförde säkerhet och effekt av Humira 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 Humira följt av 40 mg varannan vecka (påbörjas en vecka efter startdosen) i 16 veckor. Det finns inga data som jämför Humira och MTX efter 16 veckors behandling. Patienter som får MTX och som uppnådde ett ≥PASI 50 svar vid vecka 8 och/eller 12 fick inga ytterligare doshöjningar. För alla behandlingsgrupper var medelvärdet på baslinjen PASI 19,7 och värdet på baslinjen Physician’s Global Assessment (PGA) varierade från “mild” (<1%) till “måttlig” (48%) till “svår” (46%) till “mycket svår” (6%).

Patienter som deltog i alla fas II och fas III psoriasisstudier kunde enrollera till en öppen förlängningsstudie, där Humira 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) Effektresultat vid 16 veckor

	Placebo N=398 n (%)	**Humira 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 centrer justerad frekvens [b] p<0,001, Humira jämfört med placebo		

Tabell 13
Ps studie II (CHAMPION) effektresultat vid 16 veckor

	Placebo N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**Humira 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 Humira jämfört med placebo [b] p<0,001 Humira jämfört med methotrexate [c] p<0,01 Humira jämfört med placebo [d] p<0,05 Humira 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 Humira, 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 Humirabehandling i 52 veckor i Psoriasis studie I och fortsatte med Humira i den öppna förlängningsstudien. Terapisvar med PASI 75 och PGA med värdena ”utläkt” eller ”minimal”, hos dessa patienter var 74,7% respektive 59,0% efter ytterligare 108 veckor av öppen behandling (totalt 160 veckor). I en analys där alla patienter som lämnade studien på grund av biverkningar eller brist på effekt, eller som dos-ökade, räknades som non-responders, var PASI 75-svar och PGA-värde ”utläkt” eller ”minimal” hos dessa patienter 69,6% respektive 55,7% efter ytterligare 108 veckor av öppen behandling (totalt 160 veckor).

Totalt 347 stabila responders deltog i en utsättnings- och återbehandlingsutvärdering i en öppen förlängningsstudie. Under utsättningssperioden kom symtom på psoriasis succesivt tillbaka med en mediantid till återfall (försämring till PGA-värde "måttlig" eller ”sämre”) på ungefär 5 månader. Ingen av dessa patienter upplevde rebound under utsättningsperioden. Totalt 76,5% (218/285) av patienterna som gick in i återbehandlingsperioden hade ett PGA-värde på "utläkt" eller "minimal" efter 16 veckors

återbehandling, oavsett om de hade haft återfall under behandlingsuppehållet eller ej (69,1%[123/178] och 88,8% [95/107] för patienter som fick återfall respektive de som inte fick återfall under utsättningsperioden.) Biverkningsprofilen under återbehandling liknade den som sågs innan utsättandet.

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

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

Psoriasis studie III (REACH) jämförde Humiras 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 Humira 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 Humira 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 Humira jämfört med placebo hos 217 vuxna patienter med måttlig till svår nagelpsoriasis. Patienterna fick en startdos av 80 mg Humira följt av 40 mg varannan vecka (med start en vecka efter startdosen) eller placebo under 26 veckor följt av en öppen förlängningsstudie med Humira-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 14). Humira 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 14
Ps studie IV Effektresultat vid 16, 26 och 52 veckor

Endpoint	Vecka 16 Placebokontrollerad		Vecka 26 Placebokontrollerad		Vecka 52 Öppen förlängningsstudie
	Placebo N=108	Humira 40 mg varannan vecka N=109	Placebo N=108	Humira 40 mg varannan vecka N=109	Humira 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, Humira *vs.* placebo					

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

Vuxna med hidradenitis suppurativa

Humiras 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 Humira 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 Humira i period A in i period B till 1 av 3 behandlingsgrupper (Humira 40 mg varje vecka, Humira 40 mg varannan vecka eller placebo från vecka 12 till vecka 35). Patienter som hade randomiserats till placebo i period A fick Humira 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 Humira 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 Humira i period A in i period B till 1 av 3 behandlingsgrupper (Humira 40 mg varje vecka, Humira 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 Humira 40 mg administrerades varje vecka. Den genomsnittliga exponeringen för alla adalimumab-populationer var 762 dagar. Under alla 3 studier använde patienter topikala antiseptiska medel dagligen.

Kliniskt svar

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

Vid vecka 12 hade en signifikant högre andel av patienterna som behandlats med Humira 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 Humira hade en signifikant lägre risk för försämring av sjukdomen under den initiala behandlingsperioden på 12 veckor.

Tabell 15: Effektresultat vid 12 veckor, HS-studie I och II

	HS-studie I		HS-studie II	
	Placebo	**Humira 40 mg varje vecka**	**Placebo**	**Humira 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, Humira jämfört med placebo [a] Hos alla randomiserade patienter [b] Hos patienter med en baslinje för HS-relaterad hudsmärta som var ≥ 3 baserat på den numeriska graderingsskalan (Numeric Rating Scale) 0-10; 0 = ingen hudsmärta, 10 = värsta tänkbarahudsmärta				

Behandling med Humira 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 Humira-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 Humira 40 mg varje vecka vid vecka 12, uppnådde fler patienter HiSCR vid vecka 36 om behandling med Humira 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 Humira varje vecka vid vecka 12

	Placebo (avbruten behandling) N = 73	**Humira 40 mg varannan vecka N = 70**	**Humira 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 Humira 40 mg varje vecka efter 12 veckors behandling [b] Patienter som uppfyllt protokollspecifika kriterier för uteblivet svar eller inte uppvisat någon förbättring var tvunga att uteslutas från studien och räknades som icke-responders.			

Hos patienter som delvis svarat vid vecka 12, och som behandlats kontinuerligt med Humira varje vecka, var HiSCR 68,3 % vid vecka 48 och 65,1 % vid vecka 96. Långtidsbehandling med Humira 40 mg varje vecka i 96 veckor visade inga nya säkerhetsrisker.

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

Crohns sjukdom hos vuxna

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

Induktion av klinisk remission (definierad som CDAI <150) utvärderades i två studier, CD-studie I (CLASSIC I) och CD-studie II (GAIN). I CD studie I randomiserades 299 TNF-antagonist naiva patienter till en av fyra behandlingsgrupper; placebo vid vecka 0 och 2, 160 mg Humira 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 Humira 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	**Humira 80/40 mg N = 75**	**Humira 160/80 mg N=76**	**Placebo N=166**	**Humira 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 Humira 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 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 Humira varannan vecka	40 mg Humira 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 Humira jämfört med placebo parvisa jämförelser av proportioner
** $p < 0,02$ för Humira 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 Humira svarat 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 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 Humira 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

Humiras 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 Humira 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 Humira.

Klinisk respons

Resultaten från båda studierna demonstrerade en statistiskt signifikant minskning av risken för behandlingssvikt hos patienter som behandlats med Humira jämfört med patienter som fått placebo (se tabell 19). Båda studierna demonstrerade en tidig och bibehållen effekt av Humira med avseende på frekvens av behandlingssvikt jämfört med placebo (se figur 2).

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

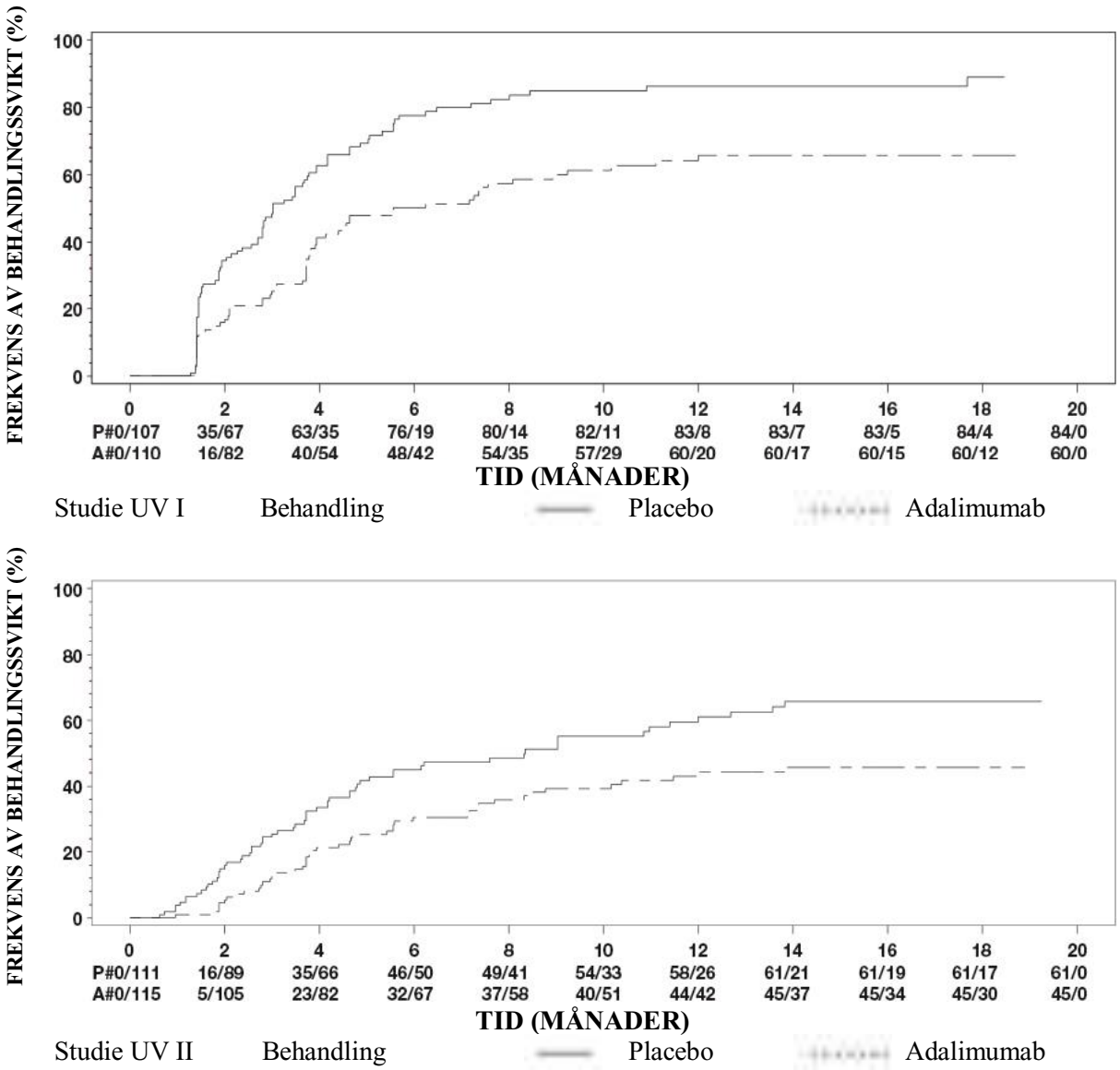
OBS: Behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I), eller vid eller efter vecka 2 (studie UV II) räknades som en incident. Bortfall på grund av andra skäl än behandlingssvikt censurerades vid tidpunkten då bortfallet skedde.

[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# = HUMIRA (Antal incidenter/Antal i riskzonen)

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

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

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

Livskvalitet

Patientrapporterade utfall med avseende på synrelaterade funktioner mättes i båda kliniska studierna, med hjälp av NEI VFQ-25. Humira 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 Humira 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.

Hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 4-17 år, identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 15,8% (27/171)av patienter som behandlades med adalimumab. Hos patienter som inte samtidigt fick metotrexat, var incidensen 25,6% (22/86) jämfört med 5,9% (5/85) då adalimumab gavs som tillägg till metotrexat. Hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 2 till <4 år eller 4 år och äldre med en kroppsvikt <15 kg, identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 7% (1/15) av patienterna och den patienten fick samtidig metotrexat-behandling.

Hos patienter med entesitrelaterad artrit, identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 10,9% (5/46) av patienterna som behandlades med adalimumab. Hos patienter som inte samtidigt fick metotrexat, var incidensen 13,6% (3/22), jämfört med 8,3% (2/24) då adalimumab gavs som tillägg till metotrexat.

Patienter i reumatoid artrit-studie I, II och III testades vid ett flertal tidpunkter för anti-adalimumab antikroppar under perioden 6 till 12 månader. I de pivotala studierna identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 5,5% (58/1053) av adalimumab-behandlade patienter i jämförelse med 0,5% (2/370)för placebo. Hos patienter som inte samtidigt gavs metotrexat var incidensen 12,4% i jämförelse med 0,6% då adalimumab användes som tillägg till metotrexat.

Hos pediatriska patienter med psoriasis identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 5/38 patienter (13%) som behandlats med 0,8 mg/kg adalimumab som monoterapi.

Hos vuxna patienter med psoriasis identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 77/920 patienter (8,4%) som behandlats med adalimumab som monoterapi.

Hos vuxna patienter med plackpsoriasis som stod på långtidsbehandling med adalimumab som monoterapi och som deltog i en utsättnings- och återbehandlingsstudie, var förekomsten av antikroppar mot adalimumab efter återbehandlingen (11 av 482 patienter, 2,3%) liknande den som sågs innan utsättandet (11 av 590 patienter, 1,9%).

Hos pediatriska patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom utvecklades anti-adalimumab antikroppar hos 3,3% av patienter som behandlats med adalimumab.

Hos vuxna patienter med Crohns sjukdom identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 7/269 patienter (2,6%).

Hos vuxna patienter med icke-infektiös uveit identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 4,8% (12/249) av patienterna som behandlats med adalimumab.

Hos pediatriska patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit var frekvensen av utveckling av anti-adalimumab antikroppar 3 % hos patienter som fick adalimumab.

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

Pediatrisk population

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

Säkerhet och effekt av Humira 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 Humira 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 studieläkemedel. Patienterna kvarstod på stabila doser med icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) och/eller prednison (≤ 0,2 mg/kg/dag eller maximalt 10 mg/dag). I OL LI fasen fick alla patienter 24 mg/m^2 upp till maximalt 40 mg Humira 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 pediatriskt ACR 30 respons vid vecka 16, kvalificerades till att randomiseras in i den dubbelblinda (DB) fasen och fick antingen Humira 24 mg/ m^2 upp till maximalt 40 mg, eller placebo varannan vecka under ytterligare 32 veckor eller tills sjukdomsförsämring inträffade. Kriterier för sjukdomsförsämring definierades som en försämring av ≥ 30% från baslinjen hos ≥ 3 av de 6 kriterierna för pediatrisk ACR 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 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	Humira / MTX (N = 38)	Placebo / MTX (N = 37)	Humira (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 pediatriska ACR-svaren (ACR 30/50/70/90) i upp till sex år i OLE fasen hos patienter som fick Humira 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 Humira och MTX jämfört med Humira enbart. Då man tar dessa resultat under övervägande, rekommenderas att Humira 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 Humira utvärderades i en öppen multicenter studie hos 32 barn (2-<4 år eller 4 år och uppåt med vikten <15 kg) med måttlig till allvarlig, pågående polyartikulär JIA. Patienterna fick 24 mg/m^2 kroppsytearea (BSA) av Humira upp till maximalt 20 mg varannan vecka som en singeldos via subkutan injektion under minst 24 veckor. Under studien så använde de flesta patienterna samtidigt MTX, ett fåtal rapporterade att de använda kortikosteroider eller NSAIDs.

Vid vecka 12 och vecka 24, så var PedACR 30 svaret 93,5% respektive 90,0%, då 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 Pediatriska ACR 30 svaren i upp till 60 veckor under OLE fasen hos patienter som fick Humira under hela den perioden. Sammantaget behandlades 20 patienter under 60 veckor eller längre.

Entesitrelaterad artrit

Säkerhet och effekt av Humira utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind studie hos 46 pediatriska patienter (6-17 år) med måttlig entesitrelaterad artrit. Patienter randomiserades till att antigen få 24 mg/m^2 kroppsyta av Humira upp till maximalt 40 mg, eller placebo, varannan vecka i 12 veckor. Den dubbelblindade perioden följdes av en öppen period där patienter fick 24 mg/m^2 kroppsyta av Humira 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 Humira-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 Humira-gruppen som stannade kvar i studien. Även om det inte var statistiskt signifikant, visade majoriteten av patienterna klinisk förbättring i sekundära endpoints såsom antalet entesititer, antalet ömma leder, antalet svullna leder, pediatrisk ACR 50-svar och pediatrisk ACR 70-svar.

Pediatriska patienter med plackpsoriasis

Effekten hos Humira utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad studie med 114 pediatriska 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 Humira 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 Humira 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 22
Effektresultat för pediatriska patienter med plackpsoriasis vid vecka 16

	MTX[a] N=37	Humira 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; Humira 0,8 mg/kg jämfört med MTX
[c] P= 0,083; Humira 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 (definerat 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.

Ungdomar med hidradenitis suppurativa

Det finns inga kliniska studier med Humira 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).

Pediatriska patienter med Crohns sjukdom

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

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

Vid vecka 4 randomiserades patienterna 1:1 baserat på sin kroppsvikt vid denna tidpunkt till underhållsbehandling, antingen i lågdos eller standarddos, som visas i tabell 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
Pediatrisk CD studie
PCDAI Klinisk remission och svar

	Standarddos 40/20 mg varannan vecka N = 93	**Lågdos 20/10 mg varannan vecka N = 95**	**P-värde***
Vecka 26			
Klinisk remission	38,7%	28,4%	0,075
Kliniskt svar	59,1%	48,4%	0,073
Vecka 52			
Klinisk remission	33,3%	23,2%	0,100
Kliniskt svar	41,9%	28,4%	0,038
* p-värde för standarddos jämfört med lågdos.			

Tabell 25 Pediatrisk CD studie Diskontinuering av kortikosteroider eller immunomodulerare och fistelremission			
	Standarddos 40/20 mg varannan vecka	**Lågdos 20/10 mg varannan vecka**	**P-värde[1]**
Diskontinuering kortikosteroider	**N= 33**	**N=38**	
Vecka 26	84,8%	65,8%	0,066
Vecka 52	69,7%	60,5%	0,420
Diskontinuering av immunomodulerare[2]	**N=60**	**N=57**	
Vecka 52	30,0%	29,8%	0,983
Fistelremission[3]	**N=15**	**N=21**	
Vecka 26	46,7%	38,1%	0,608
Vecka 52	40,0%	23,8%	0,303

[1] p-värde för standarddos jämfört med lågdos.
[2] Immunosupprimerande behandling kunde endast avbrytas vid eller efter vecka 26 av prövaren om patienten ej nådde kriteriet för klinisk respons.
[3] definierad som stängning av alla fistlar som var öppna vid baslinjen under minst 2 efterföljande post-baslinje besök.

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

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

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

Pediatriska patienter med ulcerös kolit

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

Under induktionsperioden för studien randomiserades 77 patienter i förhållandet 3:2 till dubbelblind behandling med Humira 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 Humira 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 Humira av en dos på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka , eller en underhållsdos på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka . Före en

ändring av studiedesignen randomiserades ytterligare 12 patienter som uppvisade kliniskt svar enligt PMS till att få placebo, men de ingick inte i den konfirmerande analysen av effekt.

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

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

Effektresultat

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

Kliniska remissionsfrekvenser enligt PMS vid vecka 8 för patienter i var och en av de dubbelblinda Humira-induktionsgrupperna redovisas i tabell 26.

Tabell 26: Klinisk remission enligt PMS vid 8 veckor

	Humira[a] Maximalt 160 mg vecka 0/placebo vecka 1 N=30	**Humira[b, c] Maximalt 160 mg vecka 0 och vecka 1** N=47
Klinisk remission	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
[a] Humira 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1 och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 [b] Humira 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 Humira 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 Obs 1: Båda induktionsgrupperna fick 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) vecka 4 och vecka 6 Obs 2: Patienter med saknade värden vecka 8 ansågs inte ha uppnått endpoint		

Vid vecka 52 bedömdes klinisk remission enligt FMS hos vecka 8-responders, kliniskt svar enligt FMS (definierat som en minskning av ”Mayo score” ≥ 3 poäng och ≥ 30 % från baslinjen) hos vecka 8-responders, slemhinneläkning (definierat som ”Mayo subscore” för endoskopi ≤ 1) hos vecka 8-responders, klinisk remission enligt FMS hos vecka 8-remittenter, och andelen patienter med kortikosteroidfri remission enligt FMS hos vecka 8-responders hos patienter som fick Humira 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

	Humira[a] Maximalt 40 mg varannan vecka N=31	**Humira[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] Humira 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka [b] Humira 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	
	Humira[a] Maximalt 160 mg vecka 0/placebo vecka 1 N=30	**Humira[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	
	Humira[d] Maximalt 40 mg varannan vecka N=31	**Humira[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]Humira 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1 och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2		

[b] Humira 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 Humira 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2
[d] Humira 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka
[e] Humira 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 Humira-behandlade patienterna som fick åter-induktionsbehandling under underhållsperioden, hade 2/6 (33 %) uppnått kliniskt svar enligt FMS vecka 52.

Livskvalitet

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

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

Pediatriska patienter med uveit

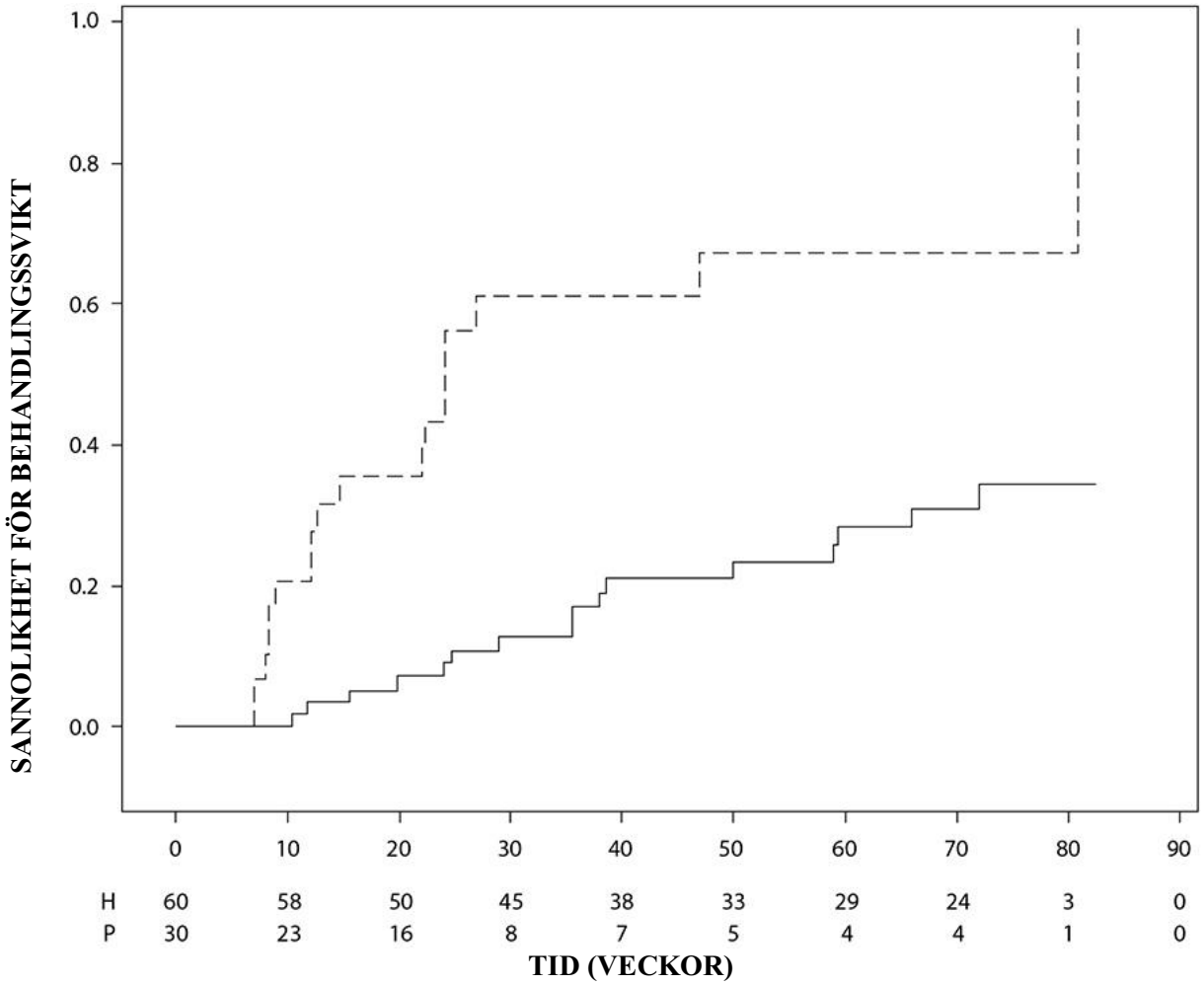
Humiras säkerhet och effekt utvärderades i en randomiserad, dubbelmaskerad, kontrollerad studie med 90 pediatriska patienter från 2 till < 18 års ålder med aktiv JIA-associerad icke-infektiös främre uveit och som inte svarat på minst 12 veckors behandling med metotrexat. Patienterna fick antingen placebo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

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

Kliniskt svar

Adalimumab fördröjde signifikant tiden till behandlingssvikt i jämförelse med placebo (se figur 1, 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 pediatrisk uveit



OBS: P = Placebo (antal i riskzonen); H = HUMIRA (antal i riskzonen).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption och distribution

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

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

Efter administrering av 24 mg/m^2 (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 pediatriska patienter med kronisk plackpsoriasis var medelvärdet ± SD för dalkoncentrationen av adalimumab vid steady state cirka 7,4 ± 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 pediatriska patienter över flera indikationer (pediatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artrit, pediatrisk Crohns sjukdom och entesitrelaterad artrit). Den rekommenderade doseringen för ungdomar med HS är 40 mg varannan vecka. Eftersom exponeringen för adalimumab kan påverkas av kroppsvikten, kan ungdomar med en högre kroppsvikt och otillräckligt behandlingssvar dra nytta av att få den rekommenderade vuxendosen på 40 mg varje vecka.

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

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

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

Exponerings-responsförhållande hos pediatriska patienter

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

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

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 (~ 40 mg) varierade clearence från 11 till 15 ml/timme, distributionsvolymen (V_{ss}) varierade mellan 5 till 6 liter och medelvärdet för terminal halveringstid var 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). 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 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 av 160 mg Humira vid vecka 0 följt av 80 mg vecka 2 dalkoncentrationer av adalimumab på ungefär 7 till 8 µg/ml vid vecka 2 och vecka 4. Medelvärdet för dalkoncentrationen vid steady state vid vecka 12 till och med vecka 36 var ungefär 8 till 10 µg/ml vid behandling med adalimumab 40 mg varje vecka.

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

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

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

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

Eliminering

Populationsbaserade farmakokinetiska analyser med data från mer än 1300 RA patienter visade en tendens till högre synbar clearence med ökande kroppsvikt. Efter justering för viktskillnader, verkade skillnader i kön och ålder ha minimal effekt på adalimumabs clearence. Serumnivåerna av fritt adalimumab (inte bundet till anti-adalimumab antikroppar, AAA) observerades vara lägre hos patienter med mätbara AAA.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Humira har inte studerats hos denna patientpopulation.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende toxicitet efter en singeldos och efter upprepad dosering, samt gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.
En embryo-fetal utvecklingstoxicitets-/perinatal utvecklingsstudie har utförts på cynomolgusapor med doser på 0, 30 och 100 mg/kg (9-17 apor/grupp) och inga tecken på fosterskador beroende av adalimumab, kunde påvisas. Varken carcinogenicitetsstudier eller standardbedömning av fertilitet och

postnatal toxicitet har genomförts med adalimumab, på grund av att lämpliga modeller saknas för en antikropp med begränsad korsreaktivitet med gnagar-TNF och bildandet av neutraliserande antikroppar i gnagare.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Citronsyramonohydrat
Natriumcitrat
Natriumdivätefosfatdihydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

1 förpackning med 2 kartonger innehållande:
1 flaska (0,8 ml steril lösning), 1 tom steril injektionsspruta, 1 nål, 1 flaskadaptor och 2 spritsuddar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/256/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 8 September 2003
Datum för senaste förnyade godkännandet: 8 September 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Humira 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Humira 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Humira 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Varje 0,8 ml endos förfylld spruta innehåller 40 mg adalimumab.

Humira 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Varje 0,8 ml endos förfylld injektionspenna innehåller 40 mg adalimumab.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Klar,färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

Humira 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.

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

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

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Humira 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). Humira kan ges som monoterapi vid

intolerans för metotrexat eller då fortsatt behandling med metotrexat är olämplig (för effekt vid monoterapi, se avsnitt 5.1). Humira har inte studerats hos patienter yngre än 2 år.

Entesitrelaterad artrit

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

Axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit (AS)

Humira 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

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

Psoriasisartrit

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

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

Pediatriska patienter med plackpsoriasis

Humira 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)

Humira 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

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

Pediatriska patienter med Crohns sjukdom

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

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

Ulcerös kolit

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

Pediatriska patienter med ulcerös kolit

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

Uveit

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

Pediatriska patienter med uveit

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

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

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

Dosering

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen av Humira 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 Humira.

Behandling med glukokortikoider, salicylater, icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel eller analgetika kan fortsätta under behandling med Humira. 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 Humira 40 mg varannan vecka ha nytta av en ökning i doseringen till 40 mg adalimumab varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

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

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka kan dra nytta av en ökning av doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. Nyttan och risken med fortsatt behandling med 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka ska noggrant övervägas hos en patient som inte svarar tillräckligt på behandlingen efter en ökning av doseringen (se avsnitt 5.1). Om patienten svarar tillfredställande på behandlingen med 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka kan doseringen därefter minskas till 40 mg varannan vecka.

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Hidradenitis suppurativa

Den rekommenderade doseringen av Humira 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 Humira. Det rekommenderas att patienten dagligen använder en topikal antiseptisk lösningpå sina HS-lesioner under behandling med Humira.

Fortsatt behandling efter 12 veckor ska noggrant övervägas hos en patient utan förbättring inom denna tidsperiod.

Om behandlingen avbryts kan Humira 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).

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Crohns sjukdom

Den rekommenderade induktionsdosen av Humira 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), följt av 80 mg vecka 2 (givet som två 40 mg injektioner på en dag) användas med vetskapen om att risken för biverkningar är högre under induktion.

Efter induktionsbehandling är den rekommenderade dosen 40 mg varannan vecka genom subkutan injektion. Alternativt, om en patient har slutat med Humira och tecken och symtom på sjukdomen återkommer kan Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka kan ha fördel av att öka doseringen till 40 mg Humira varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

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

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper 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) och 80 mg vecka 2 (givet som två 40 mg injektioner på en dag). Efter induktionsbehandling är den rekommenderade dosen 40 mg varannan vecka i form av subkutan injektion.

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

Vissa patienter som upplever att behandlingssvaret minskar med Humira 40 mg varannan vecka kan ha fördel av att doseringen av Humira 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.

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Uveit

Den rekommenderade dosen av Humira 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 Humira som monoterapi. Behandling med Humira 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 Humira.

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

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs.

Försämrad njur- och/eller leverfunktion

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

Tabell 1. Humira 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 Humira för patienter under 2 år för denna indikation.

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Entesitrelaterad artrit

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

Tabell 2. Humira dosering för patienter med entesitrelaterad artrit

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

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

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Psoriasisartrit och axial spondylartrit inklusive ankyloserande spondylit

Det finns ingen relevant användning av Humira för en pediatrisk population för indikationerna ankyloserande spondylit och psoriasisartrit.

Pediatriska patienter med plackpsoriasis

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

Tabell 3. Humira dosering för pediatriska patienter med plackpsoriasis

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

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

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

Säkerheten för Humira hos pediatriska patienter med plackpsoriasis har studerats i ett genomsnitt av 13 månader.

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

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

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

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

Den rekommenderade doseringen av Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka kan en ökning av doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka övervägas.

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

Fortsatt behandling efter 12 veckor ska noggrant övervägas hos en patient utan förbättring inom denna tidsperiod.

Om behandlingen avbryts kan Humira 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 Humira hos barn yngre än 12 år för denna indikation.

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatriska patienter med Crohns sjukdom

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

Tabell 4. Humira dosering för pediatriska patienter med Crohns sjukdom

Kroppsvikt	**Induktionsdos**	**Underhållsdos med start vecka 4**
< 40 kg	• 40 mg vecka 0 och 20 mg vecka 2 Om det finns behov av ett snabbare behandlingssvar, kan följande dos användas, med medvetenheten att risken för biverkningar kan vara högre vid användning av den högre induktionsdosen: • 80 mg vecka 0 och 40 mg vecka 2	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 terapisvar kan ha fördel av att höja doseringen 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 Humira för barn under 6 år för denna indikation.

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatriska patienter med ulcerös kolit

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

Tabell 5. Humira dosering för pediatriska patienter med ulcerös kolit

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

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

Humira kan finnas tillgängligt i olika styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatriska patienter med uveit

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

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

Tabell 6. Humira dosering för pediatriska 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 Humira 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 Humira hos barn < 6 år (se avsnitt 5.2).

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

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

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Administreringssätt

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

Humira finns tillgänglig i andra styrkor och förpackningstyper.

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 tillverkningssatsnumret på det administrerade läkemedlet tydligt noteras i patientens journal.

Infektioner

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

Behandling med Humira 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 Humirabehandling övervägas före behandlingen påbörjas (se *Andra opportunistiska infektioner*).

Patienter som utvecklar en ny infektion under tiden för behandling med Humira ska monitoreras noga och genomgå en fullständig diagnostisk utvärdering. Behandling med Humira 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 Humira övervägs att användas 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 Humira.

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 Humira. Rapporterna inkluderade fall av pulmonell och extrapulmonell (dvs. disseminerad) tuberkulos.

Före behandlingsstart med Humira 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 Humira påbörjas (se avsnitt 4.3).

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

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

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

Användning av anti-tuberkulosprofylax ska också övervägas före behandlingsstart med Humira 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 Humira. Några patienter som behandlats framgångsrikt för aktiv tuberkulos har insjuknat i tuberkulos igen under behandling med Humira.

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 Humira.

Andra opportunistiska infektioner

Opportunistiska infektioner, inklusive invasiv svampinfektion har setts hos patienter som får Humira. 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 Humirabehandling 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.

<u>Hepatit B reaktivering</u>

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 Humira. Vissa fall har haft dödlig utgång. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Humira 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 Humira 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 Humira avbrytas och effektiv antiviral behandling och lämplig ytterligare behandling påbörjas.

Neurologiska händelser

Humira 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 demyelinerande sjukdom, inklusive Guillain-Barré syndrom. Förskrivare ska vara försiktiga när användning av Humira övervägs till patienter med existerande eller nyligen debuterade symtom som överensstämmer med en diagnos på centrala eller perifera demyeliniserande tillstånd; att avbryta behandling med Humira 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 Humira-behandling startas och regelbundet under behandlingen för att utvärdera underliggande eller påbörjade centrala demyeliniserande tillstånd.

Allergiska reaktioner

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

Immunosuppression

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

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

Fler fall av maligniteter, inklusive lymfom har observerats bland patienter som får TNF-antagonister i jämförelse med kontrollpatienter, i den kontrollerade delen av kliniska prövningar med TNF-antagonister. Denna händelse är dock sällsynt. Efter marknadsföring har leukemifall rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonist. Det finns en ökad bakgrundsrisk för lymfom och leukemi hos 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 en mängd olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter vanligtvis associerade med immunosuppression. En risk för utvecklande av maligniteter hos barn och ungdomar behandlade med TNF-antagonister kan inte uteslutas.

Sällsynta fall av hepatosplenisk 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 Humira 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 Humira ska noga övervägas. En risk för utvecklande av hepatospleniskt T-cellslymfom hos patienter som behandlas med Humira 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 Humira-behandling av dessa patienter (se avsnitt 4.8).

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

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

Med tillgängliga data är det inte känt om behandling med adalimumab påverkar risken för att utveckla dysplasi eller koloncancer. Alla patienter med ulcerös kolit vilka löper ökad risk för dysplasi eller koloncarcinom (t.ex. patienter med långvarig ulcerös kolit eller primär skleroserande kolangit) eller som har dysplasi eller koloncarcinom i anamnesen bör undersökas regelbundet med avseende på dysplasi 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 Humira. Samtliga patienter ska uppmanas att omedelbart söka läkarvård om de utvecklar tecken och symtom som indikerar bloddyskrasi (ex. långvarig feber, blåmärke, blödning, blekhet) under pågående behandling med Humira. Behandlingsuppehåll med Humira ska övervägas hos patienter med konstaterad signifikant hematologisk avvikelse.

Vaccinationer

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

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

Patienter på Humira 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 Humira. Humira ska användas med försiktighet hos patienter med mild hjärtsvikt (NYHA klass I/II). Humira är kontraindicerat vid måttlig eller svår hjärtsvikt (se avsnitt 4.3). Behandling med Humira ska avbrytas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrar symtomen på kronisk hjärtsvikt.

Autoimmuna processer

Behandling med Humira kan resultera i bildning av autoimmuna antikroppar. Långtidseffekten av Humirabehandling för utvecklande av autoimmuna sjukdomar är okänd. Om en patient utvecklar symtom som påminner om lupusliknande syndrom efter behandling med Humira och är positiv för antikroppar mot dubbelsträngat DNA, ska ytterligare behandling med Humira 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 Humira. Adalimumabs långa halveringstid ska tas i beaktande om ett kirurgiskt ingrepp planeras. En patient som fordrar kirurgi under pågående Humira-behandling bör övervakas noggrant för infektioner och lämpliga åtgärder ska vidtas. Det finns begränsad erfarenhet gällande säkerhet bland patienter som genomgår proteskirurgi under pågående Humira-behandling.

Tunntarmsobstruktioner

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

Äldre

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

Pediatrisk population

Se vaccinationer ovan.

Hjälpämnen med känd effekt

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

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

Graviditet

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

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

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

Beroende på sin hämning av TNFα, kan adalimumab som administreras under graviditet påverka normalt immunsvar hos 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 bröstmjölk i mycket låga koncentrationer. Koncentrationerna av adalimumab i bröstmjölk var 0,1% till 1% av moderns serumnivå. Oralt intag av immunoglobulin G proteiner genomgår intestinal proteolys och har låg biotillgänglighet. Inga effekter förväntas på det ammande nyfödda barnet. Följaktligen kan Humira användas under amning.

Fertilitet

Preklinisk data på fertilitetseffekter av adalimumab finns ej tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Humira studerades hos 9506 patienter i pivotala kontrollerade och öppna studier i upp till 60 månader eller längre. Dessa studier innefattade såväl reumatoid artrit-patienter med kort- och långvarig sjukdomshistoria, juvenil idiopatisk artrit-patienter (polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit) som patienter med axial spondylartrit (ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS), psoriasisartrit, Crohns sjukdom, ulcerös kolit, psoriasis, hidradenitis suppurativa och uveit. Pivotala kontrollerade studier innefattade 6089 patienter som behandlats med Humira och 3801 patienter som erhållit placebo eller aktiv jämförande substans under den kontrollerade studieperioden.

Proportionen av patienter som på grund av biverkningar avbröt behandling under den dubbelblinda, kontrollerade delen av pivotala studier var 5,9% för patienter som fick Humira 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 Humira. TNF-antagonister såsom Humira påverkar immunsystemet och dess användning i kroppens försvar mot infektion och cancer.
Dödliga och livshotande infektioner (inklusive sepsis, opportunistiska infektioner och Tbc), HBV-reaktivering och olika maligniteter (inklusive leukemi, lymfom och HSTCL) har också rapporterats vid användning av Humira.

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

Pediatrisk population

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

Lista över biverkningar i tabellform

Följande lista med biverkningar är baserad på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenheter efter marknadsföring och visas i tabell 7 nedan, uppdelade i organklasser och frekvens: mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100 till < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1000 till < 1/100), sällsynta (> 1/10 000 till < 1/1000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från 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, 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)]
	Ingen känd frekvens	Hepatospleniskt T-cell lymfom[1)], Merkel-cellscarcinom (neuroendokrin carcinom i huden)[1)], Kaposis sarkom
Blodet och lymfsystemet*	Mycket vanliga	Leukopeni (inklusive neutropeni och agranulocytos), anemi
	Vanliga	Leukocytos, trombocytopeni

Organklass	Frekvens	Biverkningar
	Mindre vanliga	Idiopatisk tromobytopen purpura
	Sällsynta	Pancytopeni
Immunsystemet*	Vanliga	Hypersensitivitet, allergier (inklusive säsongsallergi)
	Mindre vanliga	Sarkoidos[1)], Vaskulit
	Sällsynta	Anafylaxi[1)]
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Förhöjda lipider
	Vanliga	Hypokalemi, förhöjda urinsyror, avvikande natrium i blod, hypokalcemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering
Psykiska störningar	Vanliga	Humörsvängningar (inklusive depression), ångest, sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet*	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Parestesi (inklusive hypoastesi), migrän, nervrotskompression
	Mindre vanliga	Cerebrovaskulär olycka[1)], tremor, neuropati
	Sällsynta	Multipel skleros, demyelinerande 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, tinnitus
Hjärtat*	Vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Hjärtinfarkt[1)], arytmi, kronisk hjärtsvikt
	Sällsynta	Hjärtstillestånd
Blodkärl	Vanliga	Hypertension, rodnad, hematom
	Mindre vanliga	Aortaaneurysm, vaskulär artärocklusion, tromboflebit
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum*	Vanliga	Astma, dyspné, hosta

Organklass	Frekvens	Biverkningar
	Mindre vanliga	Pulmonell embolism[1)], interstitiell lungsjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom, pneumonit, pleural effusion[1)]
	Sällsynta	Pulmonell fibros[1)]
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärta, illamående och kräkning
	Vanliga	Gastrointestinal blödning, dyspepsi, gastroesofageal reflux sjukdom, Sicca syndrom
	Mindre vanliga	Pankreatit, dysfagi, ansiktsödem
	Sällsynta	Intestinal perforation[1)]
Lever och gallvägar*	Mycket vanliga	Förhöjda leverenzymer
	Mindre vanliga	Kolecystit och kolelitias, leversteatos, förhöjt bilirubin
	Sällsynta	Hepatit, reaktivering av hepatit B[1)], autoimmun hepatit[1)]
	Ingen känd frekvens	Leversvikt[1)]
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag (inklusive exfoliativa hudutslag)
	Vanliga	Nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis (inklusive palmoplantar pustular psoriasis)[1)], urtikaria, blåmärken (inklusive purpura), dermatit (inklusive eksem), sköra naglar, hyperhidros, alopeci[1)], pruritus
	Mindre vanliga	Nattsvettningar, ärr
	Sällsynta	Erytema multiforme[1)], Stevens-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

Organklass	Frekvens	Biverkningar
Njurar och urinvägar	Vanliga Mindre vanliga	Försämrad njurfunktion, hematuri Nokturi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Erektil dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*	Mycket vanliga Vanliga Mindre vanliga	Reaktion vid injektionsstället (inklusive erytem vid injektionsstället) Bröstsmärta, ödem, feber[1)] Inflammation
Undersökningar*	Vanliga Ingen känd frekvens	Koagulations och blödningsstörningar (inklusive förlängd aktiverad partiell tromboplastintid), Positivt autoantikroppstest (inklusive dubbelsträngad DNA), förhöjt blodlaktatdehydrogenas 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 medelexponeringstid på ca 1–2 år utan kontrollgrupp, i synnerhet hos patienter med Crohns sjukdom och ulcerös kolit. Mekanismen bakom denna effekt är oklar men kan vara associerad med adalimumabs antiinflammatoriska effekt.

Hidradenitis suppurativa

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

Uveit

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

Förklaring av utvalda biverkningar

Reaktioner på injektionsstället

I de pivotala kontrollerade studierna hos vuxna och barn utvecklade 12,9% av patienterna som behandlades med Humira, 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 Humira-behandlade patienter och 1,46 per patientår hos patienter behandlade med placebo- eller aktiv kontroll. Infektionerna bestod huvudsakligen i nasofaryngit, övre luftvägsinfektion och bihåleinflammation. Flertalet patienter fortsatte med Humira efter utläkt infektion.

Incidensen av allvarliga infektioner uppgick till 0,04 per patientår hos Humira-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 Humira har allvarliga infektioner (inklusive dödliga infektioner, dock sällan förekommande) rapporterats. Dessa rapporter innefattar fall av tuberkulos (inklusive miliär och extrapulmonella lokalisationer) och invasiva opportunistiska infektioner (t e x disseminerad och extrapulmonell histoplasmos, blastomykos, koccidioidomykos, pneumocystit, candidias-, aspergillos och listerios-infektion). De flesta fallen av tuberkulos inträffade inom de första åtta månaderna efter behandlingsstart och kan tänkas återspegla återfall av latent sjukdom.

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

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

Under de kontrollerade delarna av de pivotala Humira-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 kolitoch uveit sågs andra maligniteter än lymfom och icke-melanom hudcancer till en frekvens (95% konfidensintervall) av 6,8 (4,4; 10,5) per 1000 patientår hos 5291 Humira-behandlade patienter, jämfört med frekvensen 6,3 (3,4; 11,8) per 1000 patientår hos 3444 kontrollpatienter (medianlängd för behandling var 4,0 månader för Humira och 3,8 månader för kontrollbehandlade patienter). Frekvensen (95% konfidensintervall) av icke-melanom hudcancer var 8,8 (6,0; 13,0) per 1000 patientår hos Humira-behandlade patienter och 3,2 (1,3; 7,6) per 1000 patientår hos kontrollpatienterna. Av dessa hudcancertyper förekom skivepitelcarcinom med frekvensen (95 % konfidensintervall) av 2,7 (1,4; 5,4) per 1000 patientår hos Humira-behandlade patienter och 0,6 (0,1; 4,5) per 1000 patientår hos kontrollpatienter. Frekvensen (95 % konfidensintervall) av lymfom var 0,7(0,2; 2,7) per 1000 patientår hos Humira-behandlade patienter och 0,6 (0,1; 4,5) per 1000 patientår hos kontrollpatienter.

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

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

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

Autoantikroppar

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

Lever och gallvägar

I kontrollerade fas-3 prövningar med Humira hos patienter med reumatoid artrit och psoriasisartrit med en kontrollperiod mellan 4 till 104 veckor så uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 3,7% av Humira-behandlade patienter och 1,6% av kontroll-behandlade patienter.

I kontrollerade fas-3 prövningar med Humira hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 4 till 17 år och entesitrelaterad artrit som var 6 till 17 år, uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 6,1% av Humira-behandlade patienter och 1,3% av kontroll-behandlade patienter. De flesta ALAT ökningar uppstod vid samtidig användning av metotrexat. Ingen ALAT ökning ≥ 3 x ULN uppstod i fas-3 prövningar med Humira hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 2 till <4 år.

I kontrollerade fas-3 prövningar med Humira hos patienter med Crohn's sjukdom och ulcerös kolit med en varierande kontrollperiod på mellan 4 och 52 veckor, så uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 0,9% av Humira-behandlade patienter och 0,9% av kontroll-behandlade patienter.

I fas-3 prövningen av Humira hos pediatriska patienter med Crohns sjukdom, som utvärderade effekt och säkerhet hos två kroppsviktsjusterade underhållsdoseringar, efter en kroppsviktsjusterad induktionsbehandling upp till 52 veckors behandling, så uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 2,6 % (5/192) av patienterna, där 4 patienter hade samtidig immunosupprimerande behandling vid baslinjen.

I kontrollerade fas-3 prövningar med Humira hos patienter med plackpsoriasis med en kontrollperiod på mellan 12 och 24 veckor, så uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 1,8% av Humira-behandlade patienter och 1,8% av kontroll-behandlade patienter.

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

I kontrollerade prövningar med Humira hos patienter med hidradenitis suppurativa (startdoser på 160 mg vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2, följt av 40 mg varje vecka från vecka 4) med en kontrollperiod mellan 12 till 16 veckor uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 0,3 % av Humira-behandlade patienter och 0,6 % av kontroll-behandladepatienter.

I kontrollerade prövningar med Humira (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 Humira-behandlade patienter respektive kontrollbehandlade patienter, uppstod ALAT-ökningar ≥ 3 x ULN hos 2,4 % av Humira-behandlade patienter och hos 2,4 % av kontrollbehandlade patienter.

I den kontrollerade fas 3-prövningen av Humira hos pediatriska patienter med ulcerös kolit (N = 93) som utvärderade effekt och säkerhet av en underhållsdos på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka (N = 31) och en underhållsdos på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka (N = 32), efter

kroppsviktsjusterad induktionsdosering på 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 (N = 63), eller en induktionsdos på 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 (N = 30), förekom ALAT-stegringar ≥ 3 X ULN hos 1,1 % (1/93) av patienterna.

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

Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdosering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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 Humira 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 Humira. Patienter som behandlas med Humira 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 Humira. Hos patienter med Crohns sjukdom ses ett minskat antal celler som uttrycker inflammatoriska

markörer i tjocktarmen inklusive en signifikant sänkning i uttrycket av TNFα. Endoskopistudier av tarmmukosa har visat på läkning hos adalimumab-behandlade patienter.

Klinisk effekt och säkerhet

Reumatoid artrit

Humira har utvärderats i mer än 3000 patienter i alla kliniska reumatoid artrit-studier. Effekten och säkerheten av Humira 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. Humira 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. Humira 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 Humira varje vecka i 52 veckor. Den tredje gruppen fick 40 mg Humira 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 Humira/MTX administrerades varannan vecka i upp till 10 år.

RA-studie IV bedömde huvudsakligen säkerheten hos 636 patienter som var ≥18 år gamla med måttlig- till högaktiv reumatoid artrit. Patienterna tilläts antingen vara DMARD -naiva eller stå kvar på sin pågående reumatologiska behandling, förutsatt att denna var stabil sedan minst 28 dagar. Dessa terapier inkluderade metotrexat, leflunomid, hydroxiklorokin, sulfasalazin och/eller guldsalter. Patienterna randomiserades till 40 mg Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka kombinerat med metotrexat, Humira 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 Humira administrerades varannan vecka i upp till 10 år.

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

ACR-svar

Andelen av de Humirabehandlade patienterna som uppnådde ACR 20, 50 och 70 effekt var likartad i RA-studierna I, II och III. Resultaten från 40 mg varannan vecka-doseringen är summerade i tabell 8.

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

Svar	RA-studie I[a]**		RA-studie II[a]**		RA-studie III[a]**	
	Placebo/ MTX[c] n=60	Humira[b]/ MTX[c] N=63	Placebo n=110	Humira[b] n=113	Placebo/ MTX[c] n=200	Humira[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 Humira administrerat varannan vecka
[c] MTX = Metotrexat
**p<0,01, Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka, så fortsatte 114 patienter med Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka under 10 år. Av dessa så hade 64 patienter (79,0%) ett ACR 20 svar; 56 patienter (69,1%) ACR 50 svar och 43 patienter (53,1%) ett ACR 70 svar.

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

I RA-studierna I-IV uppnådde de Humirabehandlade 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 Humira och metotrexat, till patienter med tidig reumatoid artrit som var metotrexat-naiva, till snabbare och signifikant högre ACR-svar än metotrexat eller Humira 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	Humira N=274	Humira/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 Humira/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.
[b]p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Humira i monoterapi med Humira/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.
[c]p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka, så fortsatte 170 patienter med Humira 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 Humira/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 Humira. Kombinationsbehandlingen med Humira/metotrexat var kliniskt och statistiskt överlägsen behandlingen med metotrexat (p<0,001) och Humira (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 Humira eller en kombination av Humira/metrotrexat och som gick in i den öppna förlängningsstudien genomgick 171 patienter 10 års behandling med Humira. Bland dessa patienter rapporterades bibehållen klinisk remission vid 10 år hos 109 (63,7%).

Radiografisk behandlingseffekt

I RA-studie III, där de Humira-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". Humira/metotrexat-patienter uppvisade signifikant mindre radiografisk progression vid 6 och 12 månader (se tabell 10) än patienter som enbart fick metotrexat.

I den öppna förlängningen av RA-studie III, upprätthålls minskningen i progressionhastigheten av strukturell förstörelse under 8 till 10 år i en subgrupp av patienterna. Vid 8 år så hade 81 av 207 patienter som från början behandlades med 40 mg Humira 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 Humira 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]	Humira/MTX 40 mg varannan vecka	Placebo/MTX-Humira/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 Humira.
[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)	Humira n=274 (95% konfidensintervall)	Humira/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 Humira/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.
[b] p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Humira i monoterapi med Humira/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.
[c] p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Humira 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 Humira/metotrexat (63,8% respektive 61,2%) jämfört med metotrexat i monoterapi (37,4% respektive 33,5%, p<0,001) och Humira 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, Humira i monoterapi och Humira/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 Humira, 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 Humira 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 Humira/metotrexat jämfört med metotrexat eller Humira 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)

Humira, 40 mg varannan vecka, prövades på 393 patienter i två randomiserade, 24-veckors dubbelblinda, placebokontrollerade studier på patienter med aktiv ankyloserande spondylit (medelvärdet 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 Humira 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 Humira jämfört med placebo. Ett signifikant svar sågs tidigast vid vecka 2 och bibehölls under 24 veckor (se tabell 13).

Tabell 12
Effektsvar i Placebokontrollerad AS-Studie – Studie I
Minskning av tecken och symtom

Svar	**Placebo N=107**	**Humira 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 Humira och placebo vid Vecka 2, 12 och 24 [a] Assessments in Ankylosing Spondylitis [b]Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index		

Humira-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 Humira 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 Humira.

Nr-axSpA studie I

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

Trettiotre (18%) patienter behandlades samtidigt med sjukdomsmodifierade antireumatiska läkemedel och 146 (79%) patienter med NSAID vid baslinjen. Den dubbelblinda perioden följdes av en öppen period under vilken patienterna fick Humira 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 Humira jämfört med placebo (tabell 13).

Tabell 13 Effektsvar i placebokontrollerade nr-axSpA studie I		
Dubbelblind Svar vid vecka 12	**Placebo N=94**	**Humira 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 Humira
[f] högkänsligt C-reaktivt protein (mg/L)
[g] n=73 placebo och n=70 Humira
[h] Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
[i] n=84 placebo och Humira
[j] n=82 placebo och n=85 Humira
***, **, * Statistiskt signifikant vid p < 0,001, < 0,01 respektive < 0,05, för alla jämförelser mellan Humira och placebo.

I den öppna förlängningsstudien bibehölls förbättringen av tecken och symtom med behandling med Humira 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 Humira till och med vecka 156 och vecka 104, respektive.

Livskvalitet och fysisk funktion

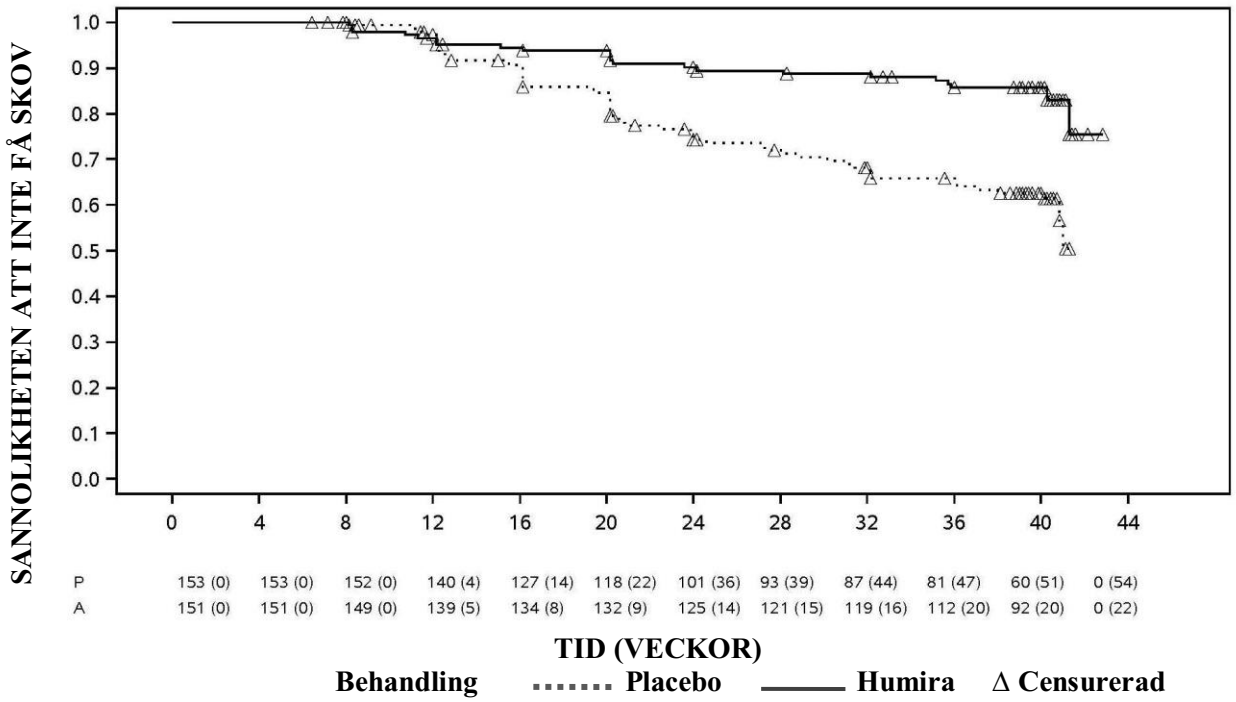
Hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion utvärderades genom att använda HAQ-S och SF-36 frågeformulär. Humira visade statistiskt signifikant större förbättringar i HAQ-S totalvärde och SF-36 Physical Component Score (PCS) från baslinje till vecka 12 jämfört med placebo.
Förbättring i hälsorelaterad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

Nr-axSpA studie II
673 patienter med aktiv nr-axSpA (medelvärdet vid baslinjen för sjukdomens aktivitets-score [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 7,0) som hade ett otillräckligt svar på ≥ 2 NSAIDs,en intolerans mot eller en kontraindikation mot NSAIDs, påbörjade den öppna perioden av nr-axSpA studie II under vilken de fick Humira 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 Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka i minst 12 veckor.

Den primära endpointen för effekt i studien var andelen patienter som inte fick något skov vid vecka 68 i studien. Skov definierades som ASDAS ≥ 2,1 vid två på varandra följande besök med fyra veckors mellanrum. En större andel patienter som fick Humira 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 = Humira (antal i riskzonen(skov)).

Av de 68 patienter som fick ett skov i utsättningsgruppen, fullföljde 65 patienter den 12 veckor långa rescue-behandling med Humira. 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 Humira-behandling statistisk signifikanta förbättringar av tecken och symtom på aktiv nr-axSpA jämfört med patienter i utsättningsgruppen under den dubbelblinda perioden av studien (tabell 14).

Tabell 14
Effektsvar i placebokontrollerade perioden i nr-axSpA studie II

Dubbelblind **Svar vid vecka 68**	**Placebo** **N=153**	**Humira** **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 ≥ 1,3 men < 2,1 vid två på varandra besök.
***, ** Statistisk signifikant vid p < 0,001 respektive< 0,01, för alla jämförelser mellan Humira och placebo.

Psoriasisartrit

Administrering av 40 mg Humira 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 Humira administrerades varannan vecka.

P g a det låga antalet studerade patienter finns det inte tillräckligt med bevis för Humiras 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	Humira n=151	Placebo n=49	Humira n=51
ACR 20				
Vecka 12	14%	58%8 %***	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 Humira och placebo * p<0,05 för alla jämförelser mellan Humira och placebo N/A ej tillämpbart				

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

Radiografiska förändringar utvärderades i psoriasisartrit-studierna. Röntgenundersökning av händer, handleder och fötter gjordes vid baslinje och vecka 24 under den dubbelblinda perioden då patienterna

fick Humira eller placebo och vid vecka 48 då alla patienterna fick Humira under den öppna delen av studien. En modifierad Total Sharp Score (mTSS) användes, som inkluderade distala interfalengeala leder (d.v.s. inte identisk med TSS som används för reumatoid artrit).

Behandling med Humira reducerade progressionshastigheten av perifera ledskador jämfört med placebobehandling uppmätt som förändring från baslinjen i mTSS (medel ± SD) 0,8 ± 2,5 i placebogruppen (vid vecka 24) jämfört med 0,0 ± 1,9; p< 0,001) i Humiragruppen (vid vecka 48).

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

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

Psoriasis

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

Psoriasis studie I (REVEAL) utvärderade 1212 patienter inom tre behandlingsperioder. I period A, fick patienter placebo eller Humira 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 Humira varannan vecka. Patienter som bibehöll ≥PASI 75 vid vecka 33 och som ursprungligen randomiserades till aktiv behandling i Period A, rerandomiserades i period C till 40 mg Humira varannan vecka eller placebo i ytterligare 19 veckor. För alla behandlingsgrupper var medelvärdet på baslinjen PASI 18,9 och värdet på baslinjen för PGA varierade från “måttlig” (53% av de inkluderade patienterna) till “svår” (41%) till “mycket svår” (6%).

Psoriasis studie II (CHAMPION) jämförde säkerhet och effekt av Humira 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 Humira följt av 40 mg varannan vecka (påbörjas en vecka efter startdosen) i 16 veckor. Det finns inga data som jämför Humira och MTX efter 16 veckors behandling. Patienter som får MTX och som uppnådde ett ≥PASI 50 svar vid vecka 8 och/eller 12 fick inga ytterligare doshöjningar. För alla behandlingsgrupper var medelvärdet på baslinjen PASI 19,7 och värdet på baslinjen Physician’s Global Assessment (PGA) varierade från “mild” (<1%) till “måttlig” (48%) till “svår” (46%) till “mycket svår” (6%).

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

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

Tabell 16
Ps Studie I (REVEAL) Effektresultat vid 16 veckor

	Placebo N=398 n (%)	**Humira 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 centrer justerad frekvens [b] p<0,001, Humira jämfört med placebo		

Tabell 17
Ps studie II (CHAMPION) effektresultat vid 16 veckor

	Placebo N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**Humira 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 Humira jämfört med placebo [b] p<0,001 Humira jämfört med methotrexate [c] p<0,01 Humira jämfört med placebo [d] p<0,05 Humira 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 Humira, 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 Humirabehandling i 52 veckor i Psoriasis studie I och fortsatte med Humira i den öppna förlängningsstudien. Terapisvar med PASI 75 och PGA med värdena ”utläkt” eller ”minimal”, hos dessa patienter var 74,7% respektive 59,0% efter ytterligare 108 veckor av öppen behandling (totalt 160 veckor). I en analys där alla patienter som lämnade studien på grund av biverkningar eller brist på effekt, eller som dos-ökade, räknades som non-responders, var PASI 75-svar och PGA-värde ”utläkt” eller ”minimal” hos dessa patienter 69,6% respektive 55,7% efter ytterligare 108 veckor av öppen behandling (totalt 160 veckor).

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

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

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

Psoriasis studie III (REACH) jämförde Humiras 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 Humirapå 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 Humira 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 Humira jämfört med placebo hos 217 vuxna patienter med måttlig till svår nagelpsoriasis. Patienterna fick en startdos av 80 mg Humira följt av 40 mg varannan vecka (med start en vecka efter startdosen) eller placebo under 26 veckor följt av en öppen förlängningsstudie med Humira-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). Humira visade på en fördelaktig behandlingseffekt hos patienter med nagelpsoriasis med olika grad av hudinvolvering (BSA ≥10% (60% av patienterna) och BSA <10% och ≥5% (40% av patienterna)).

Tabell 18
Ps studie IV Effektresultat vid 16, 26 och 52 veckor

Endpoint	Vecka 16 Placebokontrollerad		Vecka 26 Placebokontrollerad		Vecka 52 Öppen förlängningsstudie
	Placebo N=108	Humira 40 mg varannan vecka N=109	Placebo N=108	Humira 40 mg varannan vecka N=109	Humira 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, Humira *vs.* placebo					

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

Hidradenitis suppurativa

Humiras 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 Humira 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 Humira i period A in i period B till 1 av 3 behandlingsgrupper (Humira 40 mg varje vecka, Humira 40 mg varannan vecka eller placebo från vecka 12 till vecka 35). Patienter som hade randomiserats till placebo i period A fick Humira 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 Humira 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 Humira i period A in i period B till 1 av 3 behandlingsgrupper (Humira 40 mg varje vecka, Humira 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 studiernaHS-I och HS-II var aktuella för att delta i en öppen förlängningsstudie där Humira 40 mg administrerades varje vecka. Den genomsnittliga exponeringen för alla adalimumab-populationer var 762 dagar. Under alla 3 studier använde patienter topikala antiseptiskamedel dagligen.

Kliniskt svar

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

Vid vecka 12 hade en signifikant högre andel av patienterna som behandlats med Humira 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 Humira hade en signifikant lägre risk för försämring av sjukdomen under den initiala behandlingsperioden på 12 veckor.

Tabell 19: Effektresultat vid 12 veckor, HS-studie I och II

	HS-studie I		**HS-studie II**	
	Placebo	**Humira 40 mg varje vecka**	**Placebo**	**Humira 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, Humira jämfört med placebo

[a] Hos alla randomiserade patienter

[b] Hos patienter med en baslinje för HS-relaterad hudsmärta som var ≥ 3 baserat på den numeriska graderingsskalan (Numeric Rating Scale) 0-10; 0 = ingen hudsmärta, 10 = värsta tänkbara hudsmärta

Behandling med Humira 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 Humira-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 Humira 40 mg varje vecka vid vecka 12, uppnådde fler patienter HiSCR vid vecka 36 om behandling med Humira 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 Humira varje vecka vid vecka 12

	Placebo (avbruten behandling) N = 73	**Humira 40 mg varannan vecka N = 70**	**Humira 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 Humira 40 mg varje vecka efter 12 veckors behandling [b] Patienter som uppfyllt protokollspecifika kriterier för uteblivet svar eller inte uppvisat någon förbättring var tvunga att uteslutas från studien och räknades som icke-responders.			

Hos patienter som delvis svarat vid vecka 12, och som behandlats kontinuerligt med Humira varje vecka, var HiSCR 68,3 % vid vecka 48 och 65,1 % vid vecka 96. Långtidsbehandling med Humira 40 mg varje vecka i 96 veckor visade inga nya säkerhetsrisker.

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

Crohns sjukdom

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

Induktion av klinisk remission (definierad som CDAI < 150) utvärderades i två studier, CD-studie I(CLASSIC I) och CD-studie II (GAIN). I CD-studie I randomiserades 299 TNF-antagonist naiva patienter till en av fyra behandlingsgrupper; placebo vid vecka 0 och 2, 160 mg Humira 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 Humira 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	**Humira 80/40 mg N = 75**	**Humira 160/80 mg N = 76**	**Placebo N = 166**	**Humira 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 Humira jämfört med placebo
* p<0,001
** p<0,01

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

Vid vecka 4 i CD-studie III hade 58% (499/854) av patienterna svarat kliniskt och utvärderades i den primära analysen. Av de som hade svarat kliniskt vid vecka 4 hade 48% tidigare exponerats för annan TNF-antagonist. Upprätthållande av remission och svarsfrekvenser visas i tabell 22. Resultat avseende klinisk remission var relativt konstant oberoende av tidigare TNF antagonistexponering.

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

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

	Placebo	**40 mg Humira varannan vecka**	**40 mg Humira varje vecka**
Vecka 26	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Klinisk remission	17%	40%*	47%*
Kliniskt svar (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patienter i steroid-fri remission i >=90 dagar[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Vecka 56	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Klinisk remission	12%	36%*	41%*
Kliniskt svar (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patienter i steroidfri remission i >=90 dagar[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p<0,001 för Humira jämfört med placebo i parvisa jämförelser av propotioner
** p<0,02 för Humira jämfört med placebo i parvisa jämförelser av propotioner
[a] Av de som fick kortikosteroider vid baslinje

Av de patienter som inte hade svarat vid vecka 4, hade 43% av patienterna som fick underhållsbehandling med Humira svarat vid vecka 12 jämfört med 30% av placebobehandlade patienter. Dessa resultat talar för att vissa patienter som inte har svarat vid vecka 4 kan ha nytta av fortsatt underhållsbehandling till och med vecka 12. Behandling som fortsätter efter vecka 12 resulterade inte in någon märkbar förhöjd svarsfrekvens (se avsnitt 4.2).

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

Livskvalitet

I CD-studie I och II, uppnåddes statistiskt signifikant förbättring i totalpoäng i det sjukdomsspecifika frågeformuläret för inflammatoriska tarmsjukdomar (IBDQ) vid vecka 4 hos patienter som randomiserats till Humira 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 Humira 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 Humira vecka 0 följt av 80 mg vecka 2 eller 80 mg vecka 0 följt av 40 mg vecka 2. Efter vecka 2 fick patienterna i de två grupperna med adalimumab 40 mg varannan vecka. Klinisk remission (definierad som ”Mayo score” ≤2 utan någon subscore>1) bedömdes vecka 8.

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

Patienter som fått induktion med 160/80 mg Humira uppnådde statistiskt signifikant högre procentuell remission jämfört med placebo vid vecka 8 i studie UC-I (18% respektive 9%, p=0,031) och studie

UC-II (17% respektive 9%, p=0,019).Av de som behandlats med Humira i studie UC-II och befann sig i remission vid vecka 8, befann sig 21/41 (51%) i remission vid vecka 52.

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

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

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

Klinisk remission med ”Mayo score” ≤ 2 utan någon subscore > 1;
Kliniskt svar minskas från baslinjen vid ”Mayo score” ≥3 och ≥30% inklusive en minskning i ”rectal bleeding subscore ” [RBS] ≥1 eller en absolut RBS av 0 eller 1;
*p<0,05 för Humira *vs.* placebo parvis jämförelse av andelar
**p<0,001 för Humira *vs.* placebo parvis jämförelse av andelar
[a] Av dem som fick kortikosteroider vid baslinjen

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

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

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

Sjukhusinläggningsfrekvens

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

Livskvalitet

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

Uveit

Humiras 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 Humira som en startdos på 80 mg följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen. Samtidig behandling med ett icke-biologiskt immunosuppressivt läkemedel i stabila doser var tillåtet.

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

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

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

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

Klinisk respons

Resultaten från båda studierna demonstrerade en statistiskt signifikant minskning av risken för behandlingssvikt hos patienter som behandlats med Humira jämfört med patienter som fått placebo (se tabell 24). Båda studierna demonstrerade en tidig och bibehållen effekt av Humira 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

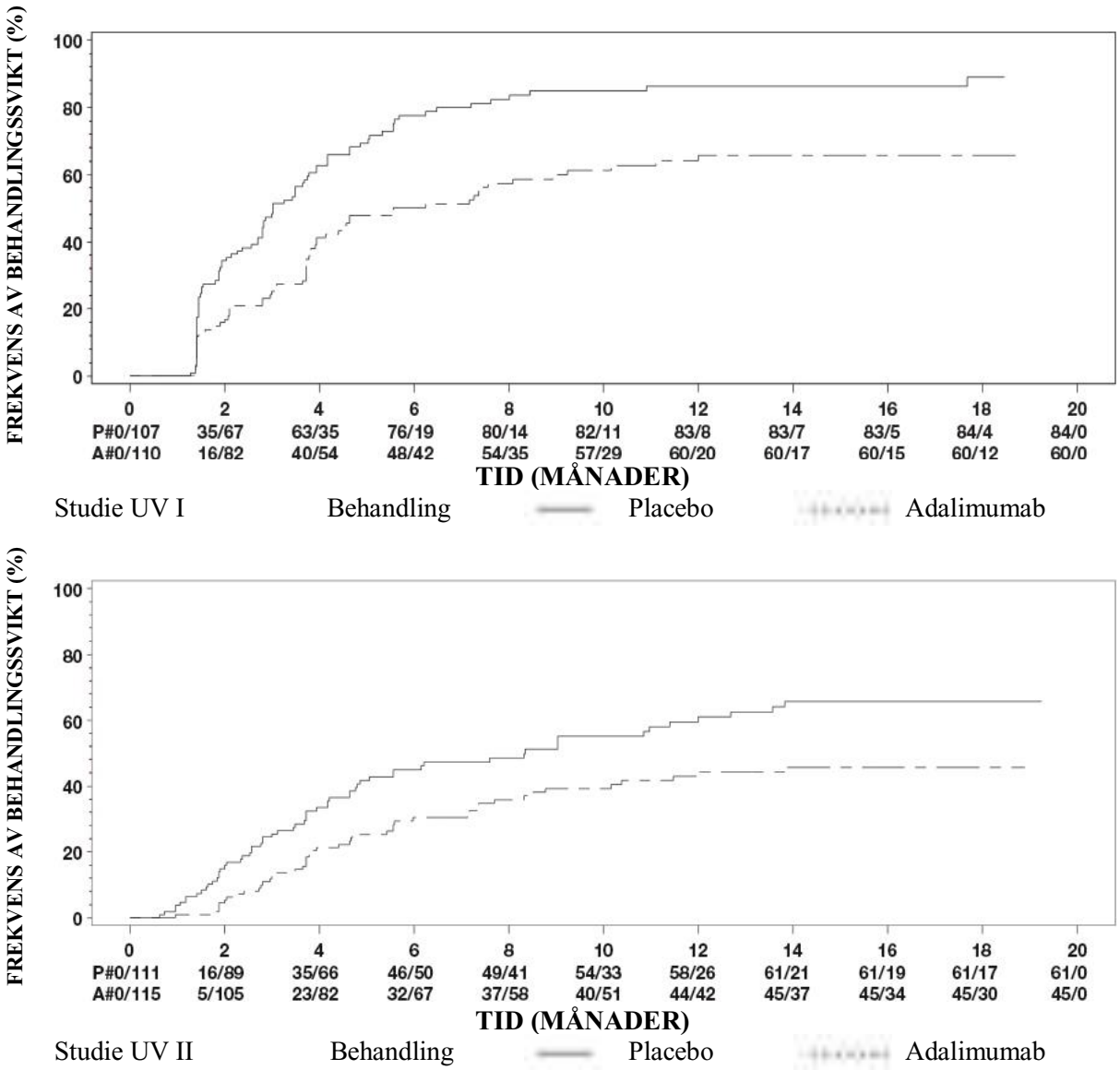
OBS: Behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I), eller vid eller efter vecka 2 (studie UV II) räknades som en incident. Bortfall på grund av andra skäl än behandlingssvikt censurerades vid tidpunkten då bortfallet skedde.

[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# = HUMIRA (Antal incidenter/Antal i riskzonen)

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

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

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

Livskvalitet

Patientrapporterade utfall med avseende på synrelaterade funktioner mättes i båda kliniska studierna, med hjälp av NEI VFQ-25. Humira 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 Humira 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.

Patienter i reumatoid artrit studie I, II och III testades vid ett flertal tidpunkter för anti-adalimumab antikroppar under perioden 6 till 12 månader. I de pivotala studierna identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 5,5% (58/1053) av adalimumab-behandlade patienter i jämförelse med 0,5% (2/370) för placebo. Hos patienter som inte samtidigt gavs metotrexat var incidensen 12,4% i jämförelse med 0,6% då adalimumab användes som tillägg till metotrexat.

Hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 4-17 år, identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 15,8% (27/171) av patienter som behandlades med adalimumab. Hos patienter som inte samtidigt fick metotrexat, var incidensen 25,6% (22/86) jämfört med 5,9% (5/85) då adalimumab gavs som tillägg till metotrexat. Hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 2 till <4 år eller 4 år och äldre med en kroppsvikt <15 kg, identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 7% (1/15) av patienterna och den patienten fick samtidig metotrexat-behandling.

Hos patienter med entesitrelaterad artrit, identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 10,9% (5/46) av patienterna som behandlades med adalimumab. Hos patienter som inte samtidigt fick metotrexat, var incidensen 13,6% (3/22), jämfört med 8,3% (2/24) då adalimumab gavs som tillägg till metotrexat.

Hos patienter med psoriasisartrit som behandlades med adalimumab identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 38/376 patienter (10%). Hos patienter som inte samtidigt tog metotrexat var incidensen 13,5% (24/178 personer) i jämförelse med 7% (14 av 198 personer) då adalimumab användes som tillägg till metotrexat.

Hos patienter med ankyloserande spondylit som behandlades med adalimumab identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 17/204 personer (8,3%). Hos patienter som inte samtidigt fick metotrexat var incidensen 16/185 (8,6%), jämfört med 1/19 (5,3%) då adalimumab användes som tillägg till metotrexat.

Hos patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit, identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 8/152 patienter (5,3%) som behandlades kontinuerligt med adalimumab.

Hos patienter med Crohns sjukdom och som behandlats med adalimumab, identifierades anti-adalimumab antikroppar i 7/269 patienter (2,6%) och hos 19/487 patienter (3,9%) med ulcerös kolit.

Hos vuxna patienter med psoriasis som behandlades med adalimumab som monoterapi, så identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 77/920 personer (8,4%).

Hos vuxna patienter med plackpsoriasis som stod på långtidsbehandling med enbart adalimumab som monoterapi och som deltog i en utsättnings- och återbehandlingsstudie, var förekomsten av

antikroppar mot adalimumab efter återbehandling (11 av 482 patienter, 2,3%) liknande den som sågs innan utsättandet (11 av 590 patienter, 1,9%).

Hos pediatriska patienter med psoriasis identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 5/38 patienter (13%) som behandlats med 0,8 mg/kg adalimumab som monoterapi.

Hos patienter med måttlig till svår hidradenitis suppurativa identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 10/99 patienter (10,1%) som behandlats med adalimumab.

Hos pediatriska patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom utvecklades anti-adalimumab antikroppar hos 3,3% av patienter som behandlats med adalimumab.

Hos vuxna patienter med icke-infektiös uveit identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 4,8 % (12/249) av patienter som behandlats med adalimumab.

Hos pediatriska patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit var frekvensen av utveckling av anti-adalimumab antikroppar 3 % hos patienter som fick adalimumab.

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

Pediatrisk population

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

Säkerhet och effekt av Humira 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 Humira utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind, parallell-grupp-studie hos 171 barn (4-17 år gamla) med polyartikulär JIA. I den öppna, inledandefasen (OL LI, open-label lead in phase) blev patienterna stratifierade till två grupper, antingen MTX (metotrexat)-behandling eller inte MTX-behandling. Patienter som var i den ”inte MTX-behandling” var antingen naiva till eller hade slutat använda MTX minst två veckor före administrering av studieläkemedel. Patienter kvarstod på stabila doser med NSAID och/eller prednison (≤ 0,2 mg/kg/dag eller maximalt 10 mg/dag). I OL LI fasen fick alla patienter 24 mg/m^2 upp till maximalt 40 mg Humira varannan vecka under 16 veckor. Fördelning av patienter i ålder och minimum, median och maximum doser som administrerades under OL LI fasen presenteras i tabell 25.

Tabell 25
Fördelning av patienter avseende ålder och adalimumab doser som administrerades under OL LI fasen

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

Patienter som uppvisade ett pediatriskt ACR 30 svar vid vecka 16, kvalificerades till att randomisera in i den dubbelblinda (DB) fasen och fick antingen Humira 24 mg/m^2 upp till maximalt 40 mg, eller placebo varannan vecka under ytterligare 32 veckor eller tills sjukdomsförsämring inträffade. Kriterier

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

Tabell 26
PedACR 30 svar i JIA studien

Stratum	**MTX**		**Utan MTX**	
Fas				
OL-LI 16 veckor				
Ped ACR 30 svar (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Effekt				
Dubbelblind 32 veckor	Humira/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Humira (N = 30)	Placebo (N = 28)
Sjukdomsförsämring i slutet av vecka 32[a] (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37)[b]	43,3% (13/30)	71,4% (20/28)[c]
Mediantid för sjukdomsförsämring	>32 veckor	20 veckor	>32 veckor	14 veckor
[a] Ped ACR 30/50/70 svar vecka 48 var signifikant högre än de placebobehandlade patienterna [b] p = 0,015 [c] p = 0,031				

Bland de som svarade på behandlingen vecka 16 (n=144), kvarstod de pediatriska ACR-svaren (ACR 30/50/70/90) i upp till sex år i OLE fasen hos patienter som fick Humira 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 Humira och MTX jämfört med Humira enbart. Då man tar dessa resultat under övervägande rekommenderas att Humira 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 Humira utvärderades i en öppen multicenter studie hos 32 barn (2-<4 år eller 4 år och uppåt med vikten <15 kg) med måttlig till allvarlig, pågående polyartikulär JIA. Patienterna fick 24 mg/m^2 kroppsytearea (BSA) av Humira upp till maximalt 20 mg varannan vecka som en singeldos via subkutan injektion under minst 24 veckor. Under studien så använde de flesta patienterna samtidigt MTX, ett fåtal rapporterade att de använda kortikosteroider eller NSAIDs.

Vid vecka 12 och vecka 24, så var PedACR 30 svaret 93,5% respektive 90,0%, då 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 Pediatriska ACR 30 svaren i upp till 60 veckor under OLE fasen hos patienter som fick Humira under hela den perioden. Sammantaget behandlades 20 patienter under 60 veckor eller längre.

Entesitrelaterad artrit

Säkerhet och effekt av Humira utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind studie hos 46 pediatriska patienter (6-17 år) med måttlig entesitrelaterad artrit. Patienter randomiserades till att antigen få 24 mg/m^2 kroppsyta av Humira upp till maximalt 40 mg, eller placebo, varannan vecka i 12 veckor. Den dubbelblindade perioden följdes av en öppen period där patienter fick 24 mg/m^2

kroppsyta av Humira upp till maximalt 40 mg varannan vecka subkutant i upp till ytterligare 192 veckor. Primära endpoint var den procentuella förändringen från baslinjen till vecka 12 av antalet aktiva leder med artrit (svullnad som inte beror på deformitet eller leder med inskränkt rörlighet plus smärta och/eller ömhet), vilket uppnåddes med genomsnittlig procentuell minskning på -62,6% (median för procentuell förändring -88,9%) hos patienter i Humira-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 Humira-gruppen som stannade kvar i studien. Även om det inte var statistiskt signifikant, visade majoriteten av patienterna klinisk förbättring i sekundära endpoints såsom antalet entesititer, antalet ömma leder, antalet svullna leder, pediatrisk ACR 50-svar och pediatrisk ACR 70-svar.

Pediatriska patientermed plackpsoriasis

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

Patienter fick Humira 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 Humira 0,8 mg/kg haft en positiv klinisk respons (PASI 75) än de som randomiserats till 0,4 mg/kg varannan vecka eller metotrexat.

Tabell 27
Effektresultat för pediatriska patienter med plackpsoriasis vid vecka 16

	MTX[a] N=37	Humira 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; Humira 0,8 mg/kg jämfört med MTX
[c] P= 0,083; Humira 0,8 mg/kg jämfört med MTX

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

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

Ungdomar med hidradenitis suppurativa

Det finns inga kliniska studier med Humira 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).

Pediatriska patienter med Crohns sjukdom

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

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

Vid vecka 4 randomiserades patienterna 1:1 baserat på sin kroppsvikt vid denna tidpunkt till underhållsbehandling, antingen i lågdos eller standarddos, som visas i tabell 28.

Tabell 28
Underhållsbehandling

Patientvikt	**Lågdos**	**Standarddos**
<40 kg	10 mg varannan vecka	20 mg varannan vecka
≥40 kg	20 mg varannan vecka	40 mg varannan vecka

Effektresultat

Den primära endpointen av studien var klinisk remission vid vecka 26, definierad som PCDAI score ≤ 10.
Klinisk remission och kliniskt svar (definierad som en sänkning i PCDAI score med minst 15 punkter från baslinjen) presenteras i tabell 29. Diskontinuering av kortikosteroider eller immunomodulatorer presenteras i tabell 30.

Tabell 29
Pediatrisk CD studie
PCDAI Klinisk remission och svar

	Standarddos 40/20 mg varannan vecka N = 93	**Lågdos 20/10 mg varannan vecka N = 95**	**P värde***
Vecka 26			
Klinisk remission	38,7%	28,4%	0,075
Kliniskt svar	59,1%	48,4%	0,073
Vecka 52			
Klinisk remission	33,3%	23,2%	0,100
Kliniskt svar	41,9%	28,4%	0,038
* p värde för standarddos jämfört med lågdos.			

Tabell 30 Pediatrisk CD studie Diskontinuering av kortikosteroider eller immunomodulerare och fistelremission			
	Standarddos 40/20 mg varannan vecka	**Lågdos 20/10 mg varannan vecka**	**P värde[1]**
Diskontinuering kortikosteroider	**N= 33**	**N=38**	
Vecka 26	84,8%	65,8%	0,066
Vecka 52	69,7%	60,5%	0,420
Diskontinuering av immunomodulerare[2]	**N=60**	**N=57**	
Vecka 52	30,0%	29,8%	0,983
Fistelremission[3]	**N=15**	**N=21**	
Vecka 26	46,7%	38,1%	0,608
Vecka 52	40,0%	23,8%	0,303

[1] p värde för standarddos jämfört med lågdos.
[2] Immunosupprimerande behandling kunde endast avbrytas vid eller efter vecka 26 av prövaren om patienten ej nådde kriteriet för klinisk respons.
[3] definierad som stängning av alla fistlar som var öppna vid baslinjen under minst 2 efterföljande post-baslinje besök.

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

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

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

Pediatriska patienter med ulcerös kolit

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

Under induktionsperioden för studien randomiserades 77 patienter i förhållandet 3:2 till dubbelblind behandling med Humira 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 Humira 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 Humira av en dos på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka , eller en underhållsdos på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka. Före en ändring av studiedesignen randomiserades ytterligare 12 patienter som uppvisade kliniskt svar enligt PMS till att få placebo, men de ingick inte i den konfirmerande analysen av effekt.

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

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

Effektresultat

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

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

Tabell 31: Klinisk remission enligt PMS vid 8 veckor

	Humiraa Maximalt 160 mg vecka 0/placebo vecka 1 N = 30	**Humirab, c Maximalt 160 mg vecka 0 och vecka 1** N = 47
Klinisk remission	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
[a] Humira 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1 och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 [b] Humira 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 Humira 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 Obs 1: Båda induktionsgrupperna fick 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) vecka 4 och vecka 6 Obs 2: Patienter med saknade värden vecka 8 ansågs inte ha uppnått endpoint		

Vid vecka 52 bedömdes klinisk remission enligt FMS hos vecka 8-responders, kliniskt svar enligt FMS (definierat som en minskning av ”Mayo score” ≥ 3 poäng och ≥ 30 % från baslinjen) hos vecka 8-responders, slemhinneläkning (definierat som ”Mayo subscore” för endoskopi ≤ 1) hos vecka 8-responders, klinisk remission enligt FMS hos vecka 8-remittenter, och andelen patienter med kortikosteroidfri remission enligt FMS hos vecka 8-responders hos patienter som fick Humira 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

	Humira[a] Maximalt 40 mg varannan vecka N = 31	**Humira[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] Humira 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka [b] Humira 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka [c] Hos patienter som fick samtidig behandling med kortikosteroider vid baslinjen Obs: Patienter med saknade värden vecka 52 eller som randomiserades till att få åter-induktions- eller underhållsbehandling ansågs vara icke-responders för vecka 52-endpoints		

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

Tabell 33: Utforskande endpoint-resultat enligt PUCAI

	Vecka 8	
	Humira[a] **Maximalt 160 mg vecka 0/placebo vecka 1** N = 30	**Humira[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	
	Humira[d] **Maximalt 40 mg varanna vecka** N = 31	**Humira[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] Humira 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1 och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 [b] Humira 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 Humira 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 [d] Humira 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka [e] Humira 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 Humira-behandlade patienterna som fick åter-induktionsbehandling under underhållsperioden, hade 2/6 (33 %) uppnått kliniskt svar enligt FMS vecka 52.

Livskvalitet

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

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

Pediatriska patienter med uveit

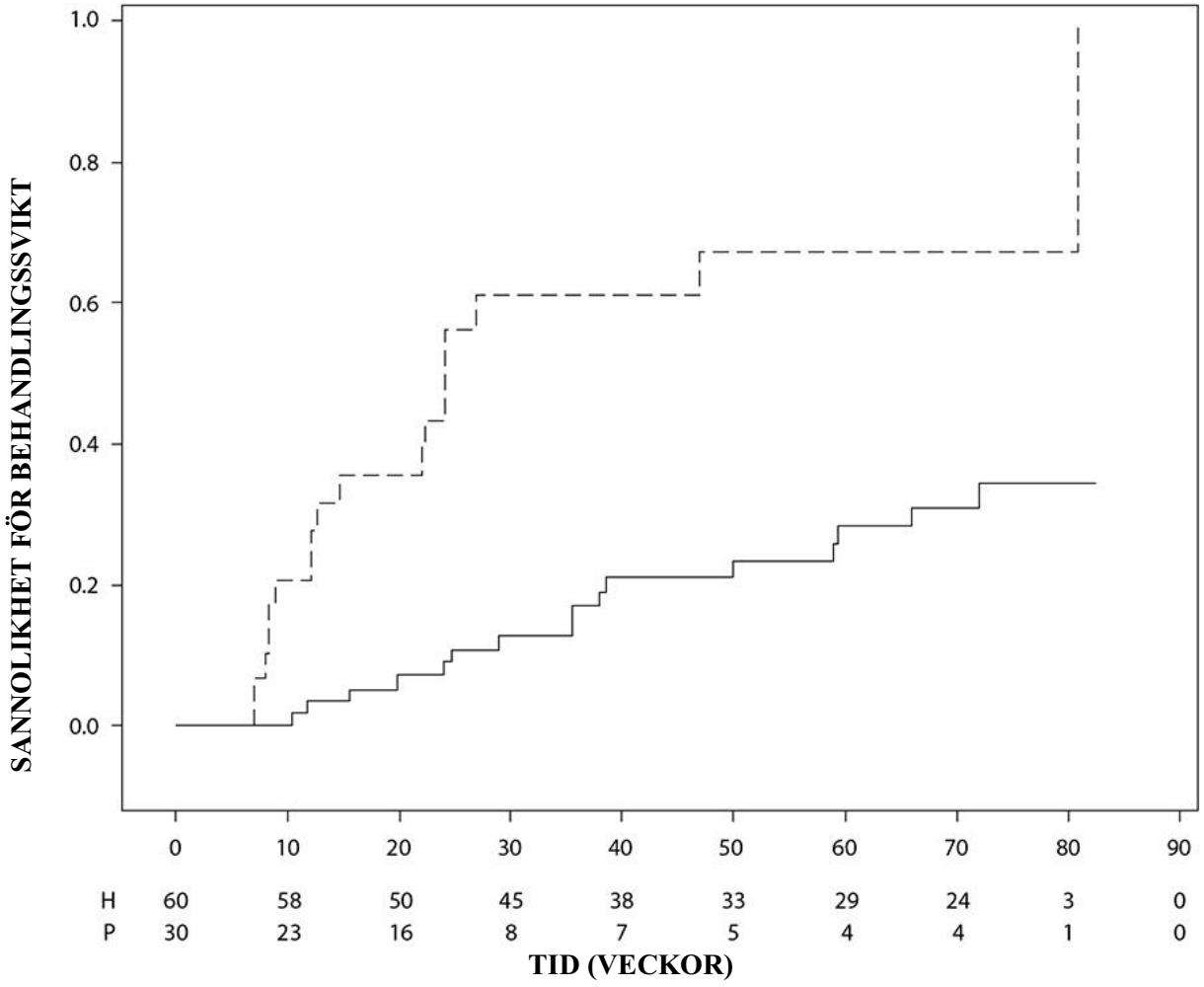
Humiras säkerhet och effekt utvärderades i en randomiserad, dubbelmaskerad, kontrollerad studie med 90 pediatriska patienter från 2 till < 18 års ålder med aktiv JIA-associerad icke-infektiös främre uveit och som inte svarat på minst 12 veckors behandling med metotrexat. Patienterna fick antingen placebo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

Den primära endpointen var ”tid till behandlingssvikt”. Kriterierna för behandlingssvikt var försämring eller fortsatt oförbättrad okulär inflammation, delvis förbättring med utveckling av bibehållen okulär komorbiditet eller försämring av okulär komorbiditet, ej tillåten användning av 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 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 3: Kaplan-Meier-kurvor som summerar tid till behandlingssvikt i studien på pediatrisk uveit



OBS: P = Placebo (antal i riskzonen); H = HUMIRA (antal i riskzonen).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption och distribution

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

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

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

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

Efter administrering av 24 mg/m^2 (maximalt 40 mg) adalimumab subkutant varannan vecka utan samtidig behandling med metotrexat, hos patienter med entesitrelaterad artrit, 6-17 år, var medelvärdet för dalkoncentrationen av adalimumab i serum vid steady state 8,8 ± 6,6 µg/ml (värden uppmättes vid vecka 24). Vid samtidig behandling med metotrexat var medelvärdet 11,8 ± 4,3 µg/ml.

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

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

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

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

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

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

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

För patienter som stod kvar på sin randomiseringsbehandling var dal-medelvärdet (±SD) för adalimumab vid vecka 52 9,5±5,6 µg/ml för standarddosgruppen och 3,5±2,2 µg/ml för

lågdosgruppen. Dalkoncentrationernas medelvärde bibehölls hos patienter som fortsatte med adalimumab-behandling varannan vecka under 52 veckor. För patienter som hade doseskalerat från varannan vecka till varje vecka, var medel serumkoncentrationer (±SD) av adalimumab vid vecka 52; 15,3±11,4 µg/ml (40/20 mg, varje vecka) och 6,7±3,5 µg/ml (20/10 mg, varje vecka).

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

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

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

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

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

Exponerings-responsförhållande hos pediatriska patienter

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

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

Eliminering

Populationsbaserade farmakokinetiska analyser med data från mer än 1300 RA patienter visade en tendens till högre synbar clearence med ökande kroppsvikt. Efter justering för viktskillnader, verkade skillnader i kön och ålder ha minimal effekt på adalimumabs clearence. Serumnivåerna av fritt adalimumab (inte bundet till anti-adalimumab antikroppar, AAA) observerades vara lägre hos patienter med mätbara AAA.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Humira har inte studerats hos denna patientpopulation.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Citronsyramonohydrat
Natriumcitrat
Natriumdivätefosfatdihydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

En Humira förfylld spruta eller förfylld injektionspenna kan förvaras vid rumstemperatur upp till högst 25°C under en period upp till 14 dagar. Sprutan eller injektionspennan måste skyddas från ljus och kasseras om den ej används inom 14-dagarsperioden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Humira 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Humira 40 mg injektionsvätska i förfylld spruta (typ I glas) med en kolv (bromobutyl gummi) och en nål med nålskydd (termoplastisk elastomer) för engångsbruk.

Förpackningar:
- 1 förfylld spruta (0,8 ml steril lösning) med en spritsudd i ett blister.
- 2 förfyllda sprutor (0,8 ml steril lösning) enskilt förpackade med 1 spritsudd vardera i ett blister.
- 4 förfyllda sprutor (0,8 ml steril lösning) enskilt förpackade med 1 spritsudd vardera i ett blister.
- 6 förfyllda sprutor (0,8 ml steril lösning) enskilt förpackade med 1 spritsudd vardera i ett blister.

Humira 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta med stickskydd
Humira 40 mg injektionsvätska i förfyllda sprutor (typ I glas) för engångsbruk, med stickskydd för användning på sjukhus och av vårdgivare. Sprutan är gjord av typ I glas med en kolv (bromobutyl gummi) och en nål med nålskydd (termoplastisk elastomer).

Förpackningar:
1 förfylld spruta med stickskydd(0,8 ml steril lösning) med en spritsudd i ett blister.

Humira 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Humira 40 mg lösning för injektion i engångsförfylld injektionspenna för patientanvändning, innehållande en förfylld spruta. Sprutan inuti pennan är tillverkad av typ I glas med en kolv (bromobutyl gummi) och en nål med nålskydd (termoplastisk elastomer).

Förpackningar;
- 1 förfylld injektionspenna (0,8 ml steril lösning) med 2 spritsuddar i ett blister.
- 2 förfyllda injektionspennor (0,8 ml steril lösning), enskilt förpackade med 1 spritsudd vardera i ett blister.
- 4 förfyllda injektionspennor (0,8 ml steril lösning), enskilt förpackade med 1 spritsudd vardera i ett blister.
- 6 förfyllda injektionspennor (0,8 ml steril lösning),enskilt förpackade med 1 spritsudd vardera i ett blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningstyper och 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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Humira 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
EU/1/03/256/002
EU/1/03/256/003
EU/1/03/256/004
EU/1/03/256/005

Humira 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta med stickskydd
EU/1/03/256/006

Humira 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
EU/1/03/256/007
EU/1/03/256/008
EU/1/03/256/009
EU/1/03/256/010

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 8 September 2003
Datum för senaste förnyade godkännandet: 8 September 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Humira 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Varje 0,4 ml endos förfylld spruta innehåller 40 mg adalimumab.

Humira 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Varje 0,4 ml endos förfylld injektionspenna innehåller 40 mg adalimumab.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

Humira 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.

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

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

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Humira 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). Humira kan ges som monoterapi vid intolerans för metotrexat eller då fortsatt behandling med metotrexat är olämplig (för effekt vid monoterapi, se avsnitt 5.1). Humira har inte studerats hos patienter yngre än 2 år.

Entesitrelaterad artrit

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

Axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit (AS)

Humira 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

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

Psoriasisartrit

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

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

Pediatriska patienter med plackpsoriasis

Humira 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)

Humira 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

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

Pediatriska patienter med Crohns sjukdom

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

Ulcerös kolit

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

Pediatriska patienter med ulcerös kolit

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

Uveit

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

Pediatriska patienter med uveit

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

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

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

Dosering

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen av Humira 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 Humira.

Behandling med glukokortikoider, salicylater, icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel eller analgetika kan fortsätta under behandling med Humira. 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 Humira 40 mg varannan vecka ha nytta av en ökning i doseringen till 40 mg adalimumab varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

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

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka kan dra nytta av en ökning av doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. Nyttan och risken med fortsatt behandling med 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka ska noggrant övervägas hos en patient som inte svarar tillräckligt på behandlingen efter en ökning av doseringen (se avsnitt 5.1). Om patienten svarar tillfredställande på behandlingen med 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka kan doseringen därefter minskas till 40 mg varannan vecka.

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Hidradenitis suppurativa

Den rekommenderade doseringen av Humira 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 Humira. Det rekommenderas att patienten dagligen använder en topikal antiseptisk lösning på sina HS-lesioner under behandling med Humira.

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

Om behandlingen avbryts kan Humira 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).

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Crohns sjukdom

Den rekommenderade induktionsdosen av Humira 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), följt av 80 mg vecka 2 (givet som två 40 mg injektioner på en dag) användas med vetskapen om att risken för biverkningar är högre under induktion.

Efter induktionsbehandling är den rekommenderade dosen 40 mg varannan vecka genom subkutan injektion. Alternativt, om en patient har slutat med Humira och tecken och symtom på sjukdomen återkommer kan Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka kan ha fördel av att öka doseringen till 40 mg Humira varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

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

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper 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) och 80 mg Vecka 2 (givet som två 40 mg injektioner på en dag). Efter induktionsbehandling är den rekommenderade dosen 40 mg varannan vecka i form av subkutan injektion.

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

Vissa patienter som upplever att behandlingssvaret minskar med Humira 40 mg varannan vecka kan ha fördel av att doseringen av Humira 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.

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Uveit

Den rekommenderade dosen av Humira 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 Humira som monoterapi. Behandling med Humira 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 Humira.

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

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs.

Försämrad njur- och/eller leverfunktion

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

Tabell 1. Humira 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 Humira för patienter under 2 år för denna indikation.

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Entesitrelaterad artrit

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

Tabell 2. Humira dosering för patienter med entesitrelaterad artrit

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

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

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Psoriasisartrit och axial spondylartrit inklusive ankyloserande spondylit

Det finns ingen relevant användning av Humira för en pediatrisk population för indikationerna ankyloserande spondylit och psoriasisartrit.

Pediatriska patienter med plackpsoriasis

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

Tabell 3. Humira dosering för pediatriska patienter med plackpsoriasis

Kroppsvikt	Dosersingsregim
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 Humira är motiverat ska ovanstående instruktioner om dosering och behandlingslängd följas.

Säkerheten för Humira hos pediatriska patienter med plackpsoriasis har studerats i ett genomsnitt av 13 månader.

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

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

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

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

Den rekommenderade doseringen av Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka kan en ökning av doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka övervägas.

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

Fortsatt behandling efter 12 veckor ska noggrant övervägas hos en patient utan förbättring inom denna tidsperiod.

Om behandlingen avbryts kan Humira 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 Humira hos barn yngre än 12 år för denna indikation.

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatriska patienter med Crohns sjukdom

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

Tabell 4. Humira dosering för pediatriska patienter med Crohns sjukdom

Kroppsvikt	Induktionsdos	Underhållsdos med start vecka 4
< 40 kg	• 40 mg vecka 0 och 20 mg vecka 2 Om det finns behov av ett snabbare behandlingssvar, kan följande dos användas, med medvetenheten att risken för biverkningar kan vara högre vid användning av den högre induktionsdosen: • 80 mg vecka 0 och 40 mg vecka 2	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 terapisvar kan ha fördel av att höja doseringen 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 Humira för barn under 6 år för denna indikation.

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatriska patienter med ulcerös kolit

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

Tabell 5. Humira doseringen för pediatriska patienter med ulcerös kolit

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

≥ 40 kg	• 160 mg vecka 0 (givet som fyra 40 mg injektioner under en dag eller två 40 mg injektioner per dag under två på varandra följande dagar) och • 80 mg vecka 2 (givet som två 40 mg injektioner på en dag)	• 80 mg varannan vecka

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

Humira kan finnas tillgängligt i olika styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatriska patienter med uveit

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

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

Tabell 6. Humira dosering för pediatriska 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 Humira 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 Humira hos barn < 6 år (se avsnitt 5.2).

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

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

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Administreringssätt

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

Humira finns tillgänglig i andra styrkor och förpackningstyper.

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 tillverkningssatsnumret på det administrerade läkemedlet tydligt noteras i patientens journal.

Infektioner

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

Behandling med Humira 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 Humirabehandling övervägas före behandlingen påbörjas (se *Andra opportunistiska infektioner*).

Patienter som utvecklar en ny infektion under tiden för behandling med Humira ska monitoreras noga och genomgå en fullständig diagnostisk utvärdering. Behandling med Humira 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 Humira övervägs att användas 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 Humira.

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 Humira. Rapporterna inkluderade fall av pulmonell och extrapulmonell (dvs. disseminerad) tuberkulos.

Före behandlingsstart med Humira 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 Humira påbörjas (se avsnitt 4.3).

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

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

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

Användning av anti-tuberkulosprofylax ska också övervägas före behandlingsstart med Humira 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 Humira. Några patienter som behandlats framgångsrikt för aktiv tuberkulos har insjuknat i tuberkulos igen under behandling med Humira.

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 Humira.

Andra opportunistiska infektioner

Opportunistiska infektioner, inklusive invasiv svampinfektion har setts hos patienter som får Humira. 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 Humirabehandling 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 Humira. Vissa fall har haft dödlig utgång. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Humira 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 Humira 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 Humira avbrytas och effektiv antiviral behandling och lämplig ytterligare behandling påbörjas.

Neurologiska händelser

Humira 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 demyelinerande sjukdom, inklusive Guillain-Barré syndrom. Förskrivare ska vara försiktiga när användning av Humira övervägs till patienter med existerande eller nyligen debuterade symtom som överensstämmer med en diagnos på centrala eller perifera demyeliniserande tillstånd; att avbryta behandling med Humira 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 Humira-behandling startas och regelbundet under behandlingen för att utvärdera underliggande eller påbörjade centrala demyeliniserande tillstånd.

Allergiska reaktioner

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

Immunosuppression

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

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

Fler fall av maligniteter, inklusive lymfom har observerats bland patienter som får TNF-antagonister i jämförelse med kontrollpatienter, i den kontrollerade delen av kliniska prövningar med TNF-antagonister. Denna händelse är dock sällsynt. Efter marknadsföring har leukemifall rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonist. Det finns en ökad bakgrundsrisk för lymfom och leukemi hos 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 en mängd olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter vanligtvis associerade med immunosuppression. En risk för utvecklande av maligniteter hos barn och ungdomar behandlade med TNF-antagonister kan inte uteslutas.

Sällsynta fall av hepatospleniskt T-cellslymfom har efter marknadsföring identifierats hos patienter som behandlas med adalimumab. Denna sällsynta form av T-cellslymfom har ett mycket aggressivt förlopp och är vanligtvis dödlig. Vissa av dessa hepatospleniska T-cellslymfom med Humira 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 Humira ska noga övervägas. En risk för utvecklande av hepatospleniskt T-cellslymfom hos patienter som behandlas med Humira 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 Humira-behandling av dessa patienter (se avsnitt 4.8).

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

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

Med tillgängliga data är det inte känt om behandling med adalimumab påverkar risken för att utveckla dysplasi eller koloncancer. Alla patienter med ulcerös kolit vilka löper ökad risk för dysplasi eller koloncarcinom (t.ex. patienter med långvarig ulcerös kolit eller primär skleroserande kolangit) eller som har dysplasi eller koloncarcinom i anamnesen bör undersökas regelbundet med avseende på dysplasi 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 Humira. Samtliga patienter ska uppmanas att omedelbart söka läkarvård om de utvecklar tecken och symtom som indikerar bloddyskrasi (ex. långvarig feber, blåmärke, blödning, blekhet) under pågående behandling med Humira. Behandlingsuppehåll med Humira ska övervägas hos patienter med konstaterad signifikant hematologisk avvikelse.

Vaccinationer

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

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

Patienter på Humira 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 Humira. Humira ska användas med försiktighet hos patienter med mild hjärtsvikt (NYHA klass I/II). Humira är kontraindicerat vid måttlig eller svår hjärtsvikt (se avsnitt 4.3). Behandling med Humira ska avbrytas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrar symtomen på kronisk hjärtsvikt.

Autoimmuna processer

Behandling med Humira kan resultera i bildning av autoimmuna antikroppar. Långtidseffekten av Humirabehandling för utvecklande av autoimmuna sjukdomar är okänd. Om en patient utvecklar

symtom som påminner om lupusliknande syndrom efter behandling med Humira och är positiv för antikroppar mot dubbelsträngat DNA, ska ytterligare behandling med Humira 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 Humira. Adalimumabs långa halveringstid ska tas i beaktande om ett kirurgiskt ingrepp planeras. En patient som fordrar kirurgi under pågående Humira-behandling bör övervakas noggrant för infektioner och lämpliga åtgärder ska vidtas. Det finns begränsad erfarenhet gällande säkerhet bland patienter som genomgår proteskirurgi under pågående Humira-behandling.

Tunntarmsobstruktioner

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

Äldre

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

Pediatrisk population

Se vaccinationer ovan.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

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

Graviditet

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

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

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

Beroende på sin hämning av TNFα, kan adalimumab som administreras under graviditet påverka normalt immunsvar hos 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 bröstmjölk i mycket låga koncentrationer. Koncentrationerna av adalimumab i bröstmjölk var 0,1 % till 1 % av moderns serumnivå. Oralt intag av immunoglobulin G proteiner genomgår intestinal proteolys och har låg biotillgänglighet. Inga effekter förväntas på det ammande nyfödda barnet. Följaktligen kan Humira användas under amning.

Fertilitet

Preklinisk data på fertilitetseffekter av adalimumab finns ej tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Humira studerades hos 9506 patienter i pivotala kontrollerade och öppna studier i upp till 60 månader eller längre. Dessa studier innefattade såväl reumatoid artrit-patienter med kort- och långvarig sjukdomshistoria, juvenil idiopatisk artrit-patienter (polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit) som patienter med axial spondylartrit (ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS), psoriasisartrit, Crohns sjukdom, ulcerös kolit, psoriasis, hidradenitis suppurativa och uveit. Pivotala kontrollerade studier innefattade 6089 patienter som behandlats med Humira och 3801 patienter som erhållit placebo eller aktiv jämförande substans under den kontrollerade studieperioden.

Proportionen av patienter som på grund av biverkningar avbröt behandling under den dubbelblinda, kontrollerade delen av pivotala studier var 5,9% för patienter som fick Humira 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 Humira. TNF-antagonister såsom Humira påverkar immunsystemet och dess användning i kroppens försvar mot infektion och cancer.
Dödliga och livshotande infektioner (inklusive sepsis, opportunistiska infektioner och Tbc), HBV-reaktivering och olika maligniteter (inklusive leukemi, lymfom och HSTCL) har också rapporterats vid användning av Humira.

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

Pediatrisk population

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

Lista över biverkningar i tabellform

Följande lista med biverkningar är baserad på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenheter efter marknadsföring och visas i tabell 7 nedan, uppdelade i organklasser och frekvens: mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100 till < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1000 till < 1/100), sällsynta (> 1/10 000 till < 1/1000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från 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, 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)]
	Ingen känd frekvens	Hepatospleniskt T-cell lymfom[1)] Merkel-cellscarcinom (neuroendokrin carcinom i huden)[1)], Kaposis sarkom
Blodet och lymfsystemet*	Mycket vanliga	Leukopeni (inklusive neutropeni och agranulocytos), anemi
	Vanliga	Leukocytos, trombocytopeni
	Mindre vanliga	Idiopatisk tromobytopen purpura
	Sällsynta	Pancytopeni
Immunsystemet*	Vanliga	Hypersensitivitet, allergier (inklusive säsongsallergi)
	Mindre vanliga	Sarkoidos[1)], Vaskulit

Organklass	Frekvens	Biverkningar
	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, demyelinerande 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, tinnitus
Hjärtat*	Vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Hjärtinfarkt[1)], arytmi, kronisk hjärtsvikt
	Sällsynta	Hjärtstillestånd
Blodkärl	Vanliga	Hypertension, rodnad, hematom
	Mindre vanliga	Aortaaneurysm, vaskulär artärocklusion, tromboflebit
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum*	Vanliga	Astma, dyspné, hosta
	Mindre vanliga	Pulmonell embolism[1)], interstitiell lungsjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom, pneumonit, pleural effusion[1)]
	Sällsynta	Pulmonell fibros[1)]
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärta, illamående och kräkning
	Vanliga	Gastrointestinal blödning, dyspepsi, gastroesofageal reflux sjukdom, Sicca syndrom

Organklass	Frekvens	Biverkningar
	Mindre vanliga	Pankreatit, dysfagi, ansiktsödem
	Sällsynta	Intestinal perforation[1)]
Lever och gallvägar*	Mycket vanliga	Förhöjda leverenzymer
	Mindre vanliga	Kolecystit och kolelitias, leversteatos, förhöjt bilirubin
	Sällsynta	Hepatit, reaktivering av hepatit B[1)], autoimmun hepatit[1)]
	Ingen känd frekvens	Leversvikt[1)]
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag (inklusive exfoliativa hudutslag)
	Vanliga	Nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis (inklusive palmoplantar pustular psoriasis)[1)], urtikaria, blåmärken (inklusive purpura), dermatit (inklusive eksem), sköra naglar, hyperhidros, alopeci[1)], pruritus
	Mindre vanliga	Nattsvettningar, ärr
	Sällsynta	Erytema multiforme[1)], Stevens-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
Njurar och urinvägar	Vanliga	Försämrad njurfunktion, hematuri
	Mindre vanliga	Nokturi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Erektil dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*	Mycket vanliga	Reaktion vid injektionsstället (inklusive erytem vid injektionsstället)
	Vanliga	Bröstsmärta, ödem, feber[1)]
	Mindre vanliga	Inflammation

Organklass	Frekvens	Biverkningar
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 medelexponeringstid på ca 1–2 år utan kontrollgrupp, i synnerhet hos patienter med Crohns sjukdom och ulcerös kolit. Mekanismen bakom denna effekt är oklar men kan vara associerad med adalimumabs antiinflammatoriska effekt.

Hidradenitis suppurativa

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

Uveit

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

Förklaring av utvalda biverkningar

Reaktioner på injektionsstället

I de pivotala kontrollerade studierna hos vuxna och barn utvecklade 12,9% av patienterna som behandlades med Humira, 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 Humira-behandlade patienter och 1,46 per patientår hos patienter behandlade med placebo- eller aktiv kontroll. Infektionerna bestod huvudsakligen i nasofaryngit, övre luftvägsinfektion och bihåleinflammation. Flertalet patienter fortsatte med Humira efter utläkt infektion.

Incidensen av allvarliga infektioner uppgick till 0,04 per patientår hos Humira-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 Humira har allvarliga infektioner (inklusive dödliga infektioner, dock sällan förekommande) rapporterats. Dessa rapporter innefattar fall av tuberkulos (inklusive miliär och extrapulmonella lokalisationer) och invasiva opportunistiska infektioner (t e x disseminerad och extrapulmonell histoplasmos, blastomykos, koccidioidomykos, pneumocystit, candidias-, aspergillos- och listerios-infektion). De flesta fallen av tuberkulos inträffade

inom de första åtta månaderna efter behandlingsstart och kan tänkas återspegla återfall av latent sjukdom.

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

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

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

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

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

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

Autoantikroppar

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

Lever och gallvägar

I kontrollerade fas-3 prövningar med Humira hos patienter med reumatoid artrit och psoriasisartrit med en kontrollperiod mellan 4 till 104 veckor så uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 3,7% av Humira-behandlade patienter och 1,6% av kontroll-behandlade patienter.

I kontrollerade fas-3 prövningar med Humira hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 4 till 17 år och entesitrelaterad artrit som var 6 till 17 år, uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 6,1% av Humira-behandlade patienter och 1,3% av kontroll-behandlade patienter. De flesta ALAT ökningar uppstod vid samtidig användning av metotrexat. Ingen ALAT ökning ≥ 3 x ULN uppstod i fas-3 prövningar med Humira hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 2 till <4 år.

I kontrollerade fas-3 prövningar med Humira hos patienter med Crohn's sjukdom och ulcerös kolit med en varierande kontrollperiod på mellan 4 och 52 veckor, så uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 0,9% av Humira-behandlade patienter och 0,9% av kontroll-behandlade patienter.

I fas-3 prövningen av Humira hos pediatriska patienter med Crohns sjukdom, som utvärderade effekt och säkerhet hos två kroppsviktsjusterade underhållsdoseringar, efter en kroppsviktsjusterad induktionsbehandling upp till 52 veckors behandling, så uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 2,6 % (5/192) av patienterna, där 4 patienter hade samtidig immunosupprimerande behandling vid baslinjen.

I kontrollerade fas-3 prövningar med Humira hos patienter med plackpsoriasis med en kontrollperiod på mellan 12 och 24 veckor, så uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 1,8% av Humira-behandlade patienter och 1,8% av kontroll-behandlade patienter.

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

I kontrollerade prövningar med Humira hos patienter med hidradenitis suppurativa (startdoser på 160 mg vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2, följt av 40 mg varje vecka från vecka 4) med en kontrollperiod mellan 12 till 16 veckor uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 0,3 % av Humira-behandlade patienter och 0,6 % av kontroll-behandladepatienter.

I kontrollerade prövningar med Humira (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 Humira-behandlade patienter respektive kontrollbehandlade patienter, uppstod ALAT-ökningar ≥ 3 x ULN hos 2,4 % av Humira-behandlade patienter och hos 2,4 % av kontrollbehandlade patienter.

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

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

Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdosering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Reumatoid artrit

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

vid injektionsstället för Humira 40 mg/0,4 ml utvärderades i två randomiserade, aktivt kontrollerade, enkelblindade, crossover-studier med två perioder.

RA-studie I involverade 271 patienter som var ≥18 år gamla med måttlig- till högaktiv reumatoid artrit, som inte hade svarat på minst ett sjukdomsmodifierande anti-reumatiskt läkemedel och hade otillräcklig effekt av metotrexat i doser mellan 12,5-25 mg (10 mg om patienten var metotrexatintolerant) en gång i veckan och vilkas metotrexatdosering var oförändrad på 10-25 mg i veckan. Humira 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. Humira 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 Humira varje vecka i 52 veckor. Den tredje gruppen fick 40 mg Humira 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 Humira/MTX administrerades varannan vecka i upp till 10 år.

RA-studie IV bedömde huvudsakligen säkerheten hos 636 patienter som var ≥18 år gamla med måttlig- till högaktiv reumatoid artrit. Patienterna tilläts antingen vara DMARD -naiva eller stå kvar på sin pågående reumatologiska behandling, förutsatt att denna var stabil sedan minst 28 dagar. Dessa terapier inkluderade metotrexat, leflunomid, hydroxiklorokin, sulfasalazin och/eller guldsalter. Patienterna randomiserades till 40 mg Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka kombinerat med metotrexat, Humira 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 Humira administrerades varannan vecka i upp till 10 år.

RA-studie VI och VII utvärderade respektive 60 patienter med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit som var ≥ 18 år. Patienterna i studierna var antingen redan användare av Humira 40 mg/0,8 ml och beskrev sin smärta vid injektionsstället som åtminstone 3 cm (på en 0-10 cm VAS-skala), eller biologiskt naiva patienter som påbörjade behandling med Humira 40 mg/0,8 ml. Patienterna randomiserades till att ges en endos av Humira 40 mg/0,8 ml eller Humira 40 mg/0,4 ml, följt av en enkel injektion av den motsatta behandlingen vid nästföljande dos.

Den primära endpointen i RA-studierna I, II och III och den sekundära endpointen i RA-studien IV uttrycks som procentandelen patienter som nådde ett ACR 20-svar vid vecka 24 eller 26. Den primära endpointen i RA-studie V var procentandelen patienter som nådde ett ACR 50-svar vid vecka 52. RA-studie III och V hade en ytterligare primär endpoint vid 52 veckor avseende fördröjning av sjukdomsprogression (som visas med röntgenresultat). RA-studie III hade även en primär endpoint avseende förändringar i livskvalitet. Den primära endpointen i RA-studierna VI och VII var smärta vid injektionsstället direkt efter en injektion utvärderat enligt 0-10 cm på en VAS-skala.

ACR-svar

Andelen av de Humirabehandlade patienterna som uppnådde ACR 20, 50 och 70 effekt var likartad i RA-studierna I, II och III. Resultaten från 40 mg varannan vecka-doseringenär 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	Humira[b]/ MTX[c] n=63	Placebo n=110	Humira[b] n=113	Placebo/ MTX[c] n=200	Humira[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 Humira administrerat varannan vecka
[c] MTX = Metotrexat
**p<0,01, Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka, så fortsatte 114 patienter med Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka under 10 år. Av dessa så hade 64 patienter (79,0%) ett ACR 20 svar; 56 patienter (69,1%) ACR 50 svar och 43 patienter (53,1%) ett ACR 70 svar.

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

I RA-studierna I-IV uppnådde de Humirabehandlade 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 Humira och metotrexat, till patienter med tidig reumatoid artrit som var metotrexat-naiva, till snabbare och signifikant högre ACR-svar än metotrexat eller Humira 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**	**Humira n=274**	**Humira/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 Humira/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.
[b]p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Humira i monoterapi med Humira/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.
[c]p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka, så fortsatte 170 patienter med Humira 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 Humira/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 Humira. Kombinationsbehandlingen med Humira/metotrexat var kliniskt och statistiskt överlägsen behandlingen med metotrexat (p<0,001) och Humira (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 Humira eller en kombination av Humira/metrotrexat och som gick in i den öppna förlängningsstudien genomgick 171 patienter 10 års behandling med Humira. Bland dessa patienter rapporterades bibehållen klinisk remission vid 10 år hos 109 (63,7%).

Radiografisk behandlingseffekt

I RA-studie III, där de Humira-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". Humira/metotrexat-patienter uppvisade signifikant mindre radiografisk progression vid 6 och 12 månader (se tabell 10) än patienter som enbart fick metotrexat.

I den öppna förlängningen av RA-studie III, upprätthålls minskningen i progressionhastigheten av strukturell förstörelse under 8 till 10 år i en subgrupp av patienterna. Vid 8 år så hade 81 av 207 patienter som från början behandlades med 40 mg Humira varannan vecka utvärderats radiografiskt. Av dessa visade 48 patienter ingen progression avstrukturell 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 Humira 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]	Humira/MTX 40 mg varannan vecka	Placebo/MTX-Humira/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 Humira.
[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)	Humira n=274 (95% konfidensintervall)	Humira/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 Humira/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.
[b] p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Humira i monoterapi med Humira/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.
[c] p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Humira 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 Humira/metotrexat (63,8% respektive 61,2%) jämfört med metotrexat i monoterapi (37,4% respektive 33,5%, p<0,001) och Humira 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, Humira i monoterapi och Humira/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 Humira, 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 Humira 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 Humira/metotrexat jämfört med metotrexat eller Humira i monoterapi vid vecka 52. Detta resultat kvarstod vid vecka 104. Hos de 250 patienter som fullföljde den öppna förlängningsstudien, bibehölls förbättringar av den fysiska funktionen under 10 års behandling.

Smärta vid injektionsstället

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

Axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit (AS)

Humira, 40 mg varannan vecka, prövades på 393 patienter i två randomiserade, 24-veckors dubbelblinda, placebokontrollerade studier på patienter med aktiv ankyloserande spondylit (medelvärdet 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 Humira 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 Humira 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**	**Humira 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 Humira och placebo vid Vecka 2, 12 och 24 [a] Assessments in Ankylosing Spondylitis [b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index		

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

Nr-axSpA studie I

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

Trettiotre (18%) patienter behandlades samtidigt med sjukdomsmodifierade antireumatiska läkemedel och 146 (79%) patienter med NSAID vid baslinjen. Den dubbelblinda perioden följdes av en öppen period under vilken patienterna fick Humira 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 Humira jämfört med placebo (tabell 13).

Tabell 13 Effektsvar i placebokontrollerade nr-axSpA studie I		
Dubbelblind Svar vid vecka 12	**Placebo N=94**	**Humira 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 Humira
[f] högkänsligt C-reaktivt protein (mg/L)
[g] n=73 placebo och n=70 Humira
[h] Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
[i] n=84 placebo och Humira
[j] n=82 placebo och n=85 Humira
***, **, * Statistiskt signifikant vid p < 0,001, < 0,01 respektive < 0,05, för alla jämförelser mellan Humira och placebo.

I den öppna förlängningsstudien bibehölls förbättringen av tecken och symtom med behandling med Humira 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 Humira 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. Humira visade statistiskt signifikant större förbättringar i HAQ-S totalvärde och SF-36 Physical Component Score (PCS) från baslinje till vecka 12 jämfört med placebo.
Förbättring i hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion bibehölls under den öppna förlängningsstudien till och med vecka 156.

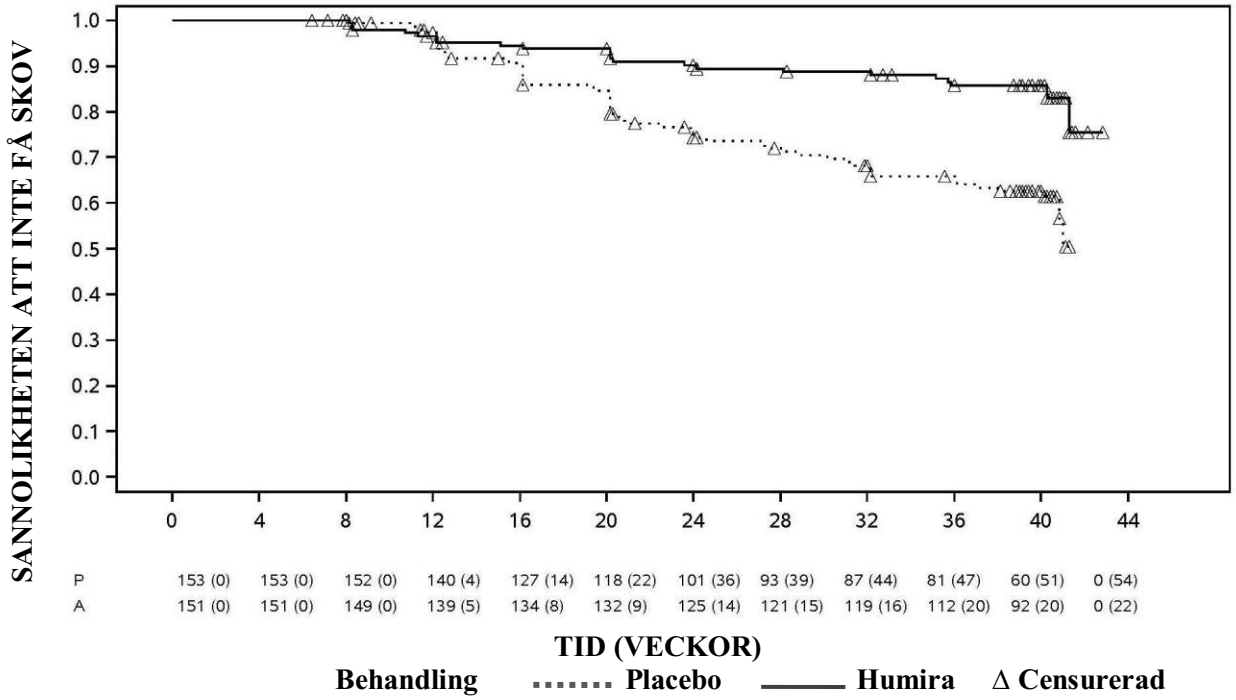
Nr-axSpA studie II

673 patienter med aktiv nr-axSpA (medelvärdet vid baslinjen för sjukdomens aktivitets-score [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 7,0) som hade ett otillräckligt svar på ≥ 2 NSAIDs,en intolerans mot eller en kontraindikation mot NSAIDs, påbörjaded en öppna perioden av nr-axSpA studie II under vilken de fick Humira 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 Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka i minst 12 veckor.

Den primära endpointen för effekt i studien var andelen patienter som inte fick något skov vid vecka 68 i studien. Skov definierades som ASDAS ≥ 2,1 vid två på varandra följande besök med fyra veckors mellanrum. En större andel patienter som fick Humira 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 = Humira (antal i riskzonen (skov)).

Av de 68 patienter som fick ett skov i utsättningsgruppen, fullföljde 65 patienter den 12 veckor långa rescue-behandling med Humira. 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 Humira-behandling statistisk signifikanta förbättringar av tecken och symtom på aktiv nr-axSpA jämfört med patienter i utsättningsgruppen under den dubbelblinda perioden av studien (tabell 14).

Tabell 14
Effektsvar i placebokontrollerade perioden i nr-axSpA studie II

Dubbelblind **Svarvid vecka 68**	**Placebo** **N=153**	**Humira** **N=152**
ASAS[a,b] 20	47,1%	70,4%***
ASAS[a,b] 40	45,8%	65,8%***
ASAS[a] partiell remission	26,8%	42,1%**
ASDAS[c] inaktiv sjukdom	33,3%	57,2%***
Delvis försämring[d]	64,1%	40,8%***

[a] Assessment of SpondyloArthritis international Society
[b] Baslinjen definieras som när den öppna perioden startades,när patienterhar aktiv sjukdom.
[c] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
[d] Delvist skov definieras som ASDAS ≥ 1,3 men < 2,1 vidtvåpå varandra besök.
***, ** Statistisk signifikant vid p < 0,001 respektive< 0,01, för alla jämförelser mellan Humira och placebo.

Psoriasisartrit

Administrering av 40 mg Humira 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 Humira administrerades varannan vecka.

P g a det låga antalet studerade patienter finns det inte tillräckligt med bevis för Humiras 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	Humira n=151	Placebo n=49	Humira 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 Humira och placebo * p<0,05 för alla jämförelser mellan Humira och placebo N/A ej tillämpbart				

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

Radiografiska förändringar utvärderades i psoriasisartrit-studierna. Röntgenundersökning av händer, handleder och fötter gjordes vid baslinje och vecka 24 under den dubbelblinda perioden då patienterna fick Humira eller placebo och vid vecka 48 då alla patienterna fick Humira under den öppna delen av

studien. En modifierad Total Sharp Score (mTSS) användes, som inkluderade distala interfalengeala leder (d.v.s. inte identisk med TSS som används för reumatoid artrit).

Behandling med Humira reducerade progressionshastigheten av perifera ledskador jämfört med placebobehandling uppmätt som förändring från baslinjen i mTSS (medel ± SD) 0,8 ± 2,5 i placebogruppen (vid vecka 24) jämfört med 0,0 ± 1,9; p< 0,001) i Humiragruppen (vid vecka 48).

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

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

Psoriasis

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

Psoriasis studie I (REVEAL) utvärderade 1212 patienter inom tre behandlingsperioder. I period A, fick patienter placebo eller Humira 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 Humira varannan vecka. Patienter som bibehöll ≥PASI 75 vid vecka 33 och som ursprungligen randomiserades till aktiv behandling i Period A, rerandomiserades i period C till 40 mg Humira varannan vecka eller placebo i ytterligare 19 veckor. För alla behandlingsgrupper var medelvärdet på baslinjen PASI 18,9 och värdet på baslinjen för PGA varierade från “måttlig” (53% av de inkluderade patienterna) till “svår” (41%) till “mycket svår” (6%).

Psoriasis studie II (CHAMPION) jämförde säkerhet och effekt av Humira 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 Humira följt av 40 mg varannan vecka (påbörjas en vecka efter startdosen) i 16 veckor. Det finns inga data som jämför Humira och MTX efter 16 veckors behandling. Patienter som får MTX och som uppnådde ett ≥PASI 50 svar vid vecka 8 och/eller 12 fick inga ytterligare doshöjningar. För alla behandlingsgrupper var medelvärdet på baslinjen PASI 19,7 och värdet på baslinjen Physician’s Global Assessment (PGA) varierade från “mild” (<1%) till “måttlig” (48%) till “svår” (46%) till “mycket svår” (6%).

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

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

Tabell 16
Ps Studie I (REVEAL) Effektresultat vid 16 veckor

	Placebo N=398 n (%)	**Humira 40 mg varannan vecka N=814 n (%)**
≥PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: Utläkt/minimal	17 (4,3)	506 (62,2)[b]
[a] Procent av patienter som uppnår PASI75 beräknades som en centerjusterad frekvens [b] p<0,001, Humira jämfört med placebo		

Tabell 17
Ps studie II (CHAMPION) effektresultat vid 16 veckor

	Placebo N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**Humira 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 Humira jämfört med placebo [b] p<0,001 Humira jämfört med metotrexat [c] p<0,01 Humira jämfört med placebo [d] p<0,05 Humira 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 Humira, 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 Humirabehandling i 52 veckor i Psoriasis studie I och fortsatte med Humira i den öppna förlängningsstudien. Terapisvar med PASI 75 och PGA med värdena ”utläkt” eller ”minimal”, hos dessa patienter var 74,7% respektive 59,0% efter ytterligare 108 veckor av öppen behandling (totalt 160 veckor). I en analys där alla patienter som lämnade studien på grund av biverkningar eller brist på effekt, eller som dos-ökade, räknades som non-responders, var PASI 75-svar och PGA-värde ”utläkt” eller ”minimal” hos dessa patienter 69,6% respektive 55,7% efter ytterligare 108 veckor av öppen behandling (totalt 160 veckor).

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

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

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

Psoriasis studie III (REACH) jämförde Humiras 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 Humira 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 Humira 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 Humira jämfört med placebo hos 217 vuxna patienter med måttlig till svår nagelpsoriasis. Patienterna fick en startdos av 80 mg Humira följt av 40 mg varannan vecka (med start en vecka efter startdosen) eller placebo under 26 veckor följt av en öppen förlängningsstudie med Humira-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). Humira visade på en fördelaktig behandlingseffekt hos patienter med nagelpsoriasis med olika grad av hudinvolvering (BSA ≥10% (60% av patienterna) och BSA <10% och ≥5% (40% av patienterna)).

Tabell 18
Ps studie IV Effektresultat vid 16, 26 och 52 veckor

Endpoint	Vecka 16 Placebokontrollerad		Vecka 26 Placebokontrollerad		Vecka 52 Öppen förlängningsstudie
	Placebo N=108	Humira 40 mg varannan vecka N=109	Placebo N=108	Humira 40 mg varannan vecka N=109	Humira 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, Humira *vs.* placebo					

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

Hidradenitis suppurativa

Humiras 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 Humira 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 Humira i period A in i period B till 1 av 3 behandlingsgrupper (Humira 40 mg varje vecka, Humira 40 mg varannan vecka eller placebo från vecka 12 till vecka 35). Patienter som hade randomiserats till placebo i period A fick Humira 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 Humira 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 Humira i period A in i period B till 1 av 3 behandlingsgrupper (Humira 40 mg varje vecka, Humira 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 Humira 40 mg administrerades varje vecka. Den genomsnittliga exponeringen för alla adalimumab-populationer var 762 dagar. Under alla 3 studier använde patienter topikala antiseptiska medel dagligen.

Kliniskt svar

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

Vid vecka 12 hade en signifikant högre andel av patienterna som behandlats med Humira 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 Humira hade en signifikant lägre risk för försämring av sjukdomen under den initiala behandlingsperioden på 12 veckor.

Tabell 19: Effektresultat vid 12 veckor, HS-studie I och II

	HS-studie I		**HS-studie II**	
	Placebo	**Humira 40 mg varje vecka**	**Placebo**	**Humira 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, Humira jämfört med placebo [a] Hos alla randomiserade patienter [b] Hos patienter med en baslinje för HS-relaterad hudsmärta som var ≥ 3 baserat på den numeriska graderingsskalan (Numeric Rating Scale) 0-10; 0 = ingen hudsmärta, 10 = värsta tänkbarahudsmärta				

Behandling med Humira 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 Humira-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 Humira 40 mg varje vecka vid vecka 12, uppnådde fler patienter HiSCR vid vecka 36 om behandling med Humira 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 Humira varje vecka vid vecka 12

	Placebo (avbruten behandling) N = 73	**Humira 40 mg varannan vecka N = 70**	**Humira 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 Humira 40 mg varje vecka efter 12 veckors behandling [b] Patienter som uppfyllt protokollspecifika kriterier för uteblivet svar eller inte uppvisat någon förbättring var tvunga att uteslutas från studien och räknades som icke-responders.			

Hos patienter som delvis svarat vid vecka 12, och som behandlats kontinuerligt med Humira varje vecka, var HiSCR 68,3 % vid vecka 48 och 65,1 % vid vecka 96. Långtidsbehandling med Humira 40 mg varje vecka i 96 veckor visade inga nya säkerhetsrisker.

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

Crohns sjukdom

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

Induktion av klinisk remission (definierad som CDAI < 150) utvärderades i två studier, CD-studie I (CLASSIC I) och CD-studie II (GAIN). I CD-studie I randomiserades 299 TNF-antagonist naiva patienter till en av fyra behandlingsgrupper; placebo vid vecka 0 och 2, 160 mg Humira 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 Humira 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	**Humira 80/40 mg N = 75**	**Humira 160/80 mg N = 76**	**Placebo N = 166**	**Humira 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 Humira jämfört med placebo
* p<0,001
** p<0,01

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

Vid vecka 4 i CD-studie III hade 58% (499/854) av patienterna svarat kliniskt och utvärderades i den primära analysen. Av de som hade svarat kliniskt vid vecka 4 hade 48% tidigare exponerats för annan TNF-antagonist. Upprätthållande av remission och svarsfrekvenser visas i tabell 22.

Resultat avseende klinisk remission var relativt konstant oberoende av tidigare TNF antagonistexponering.

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

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

	Placebo	**40 mg Humira varannan vecka**	**40 mg Humira varje vecka**
Vecka 26	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Klinisk remission	17%	40%*	47%*
Kliniskt svar (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patienter i steroid-fri remission i >=90 dagar[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Vecka 56	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Klinisk remission	12%	36%*	41%*
Kliniskt svar (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patienter i steroidfri remission i >=90 dagar[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p<0,001 för Humira jämfört med placebo i parvisa jämförelser av propotioner
** p<0,02 för Humira jämfört med placebo i parvisa jämförelser av propotioner
[a] Av de som fick kortikosteroider vid baslinje

Av de patienter som inte hade svarat vid vecka 4, hade 43% av patienterna som fick underhållsbehandling med Humira svarat vid vecka 12 jämfört med 30% av placebobehandlade patienter. Dessa resultat talar för att vissa patienter som inte har svarat vid vecka 4 kan ha nytta av fortsatt underhållsbehandling till och med vecka 12. Behandling som fortsätter efter vecka 12 resulterade inte in någon märkbar förhöjd svarsfrekvens (se avsnitt 4.2).

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

Livskvalitet

I CD-studie I och II, uppnåddes statistiskt signifikant förbättring i totalpoäng i det sjukdomsspecifika frågeformuläret för inflammatoriska tarmsjukdomar (IBDQ) vid vecka 4 hos patienter som randomiserats till Humira 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 Humira 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 Humira vecka 0 följt av 80 mg vecka 2 eller 80 mg vecka 0 följt av 40 mg vecka 2. Efter vecka 2 fick patienterna i de två grupperna med adalimumab 40 mg varannan vecka. Klinisk remission (definierad som ”Mayo score” ≤2 utan någon subscore>1) bedömdes vecka 8.

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

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

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

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

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

Klinisk remission med ”Mayo score” ≤ 2 utan någon subscore > 1;
Kliniskt svar minskas från baslinjen vid ”Mayo score” ≥3 och ≥30% inklusive en minskning i ”rectal bleeding subscore ” [RBS] ≥1 eller en absolut RBS av 0 eller 1;
*p<0,05 för Humira *vs.* placebo parvis jämförelse av andelar
**p<0,001 för Humira *vs.* placebo parvis jämförelse av andelar
[a] Av dem som fick kortikosteroider vid baslinjen

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

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

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

Sjukhusinläggningsfrekvens

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

Livskvalitet

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

Uveit

Humiras 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 Humira som en startdos på 80 mg följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen. Samtidig behandling med ett icke-biologiskt immunosuppressivt läkemedel i stabila doser var tillåtet.

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

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

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

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

Klinisk respons

Resultaten från båda studierna demonstrerade en statistiskt signifikant minskning av risken för behandlingssvikt hos patienter som behandlats med Humira jämfört med patienter som fått placebo (se tabell 24). Båda studierna demonstrerade en tidig och bibehållen effekt av Humira 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

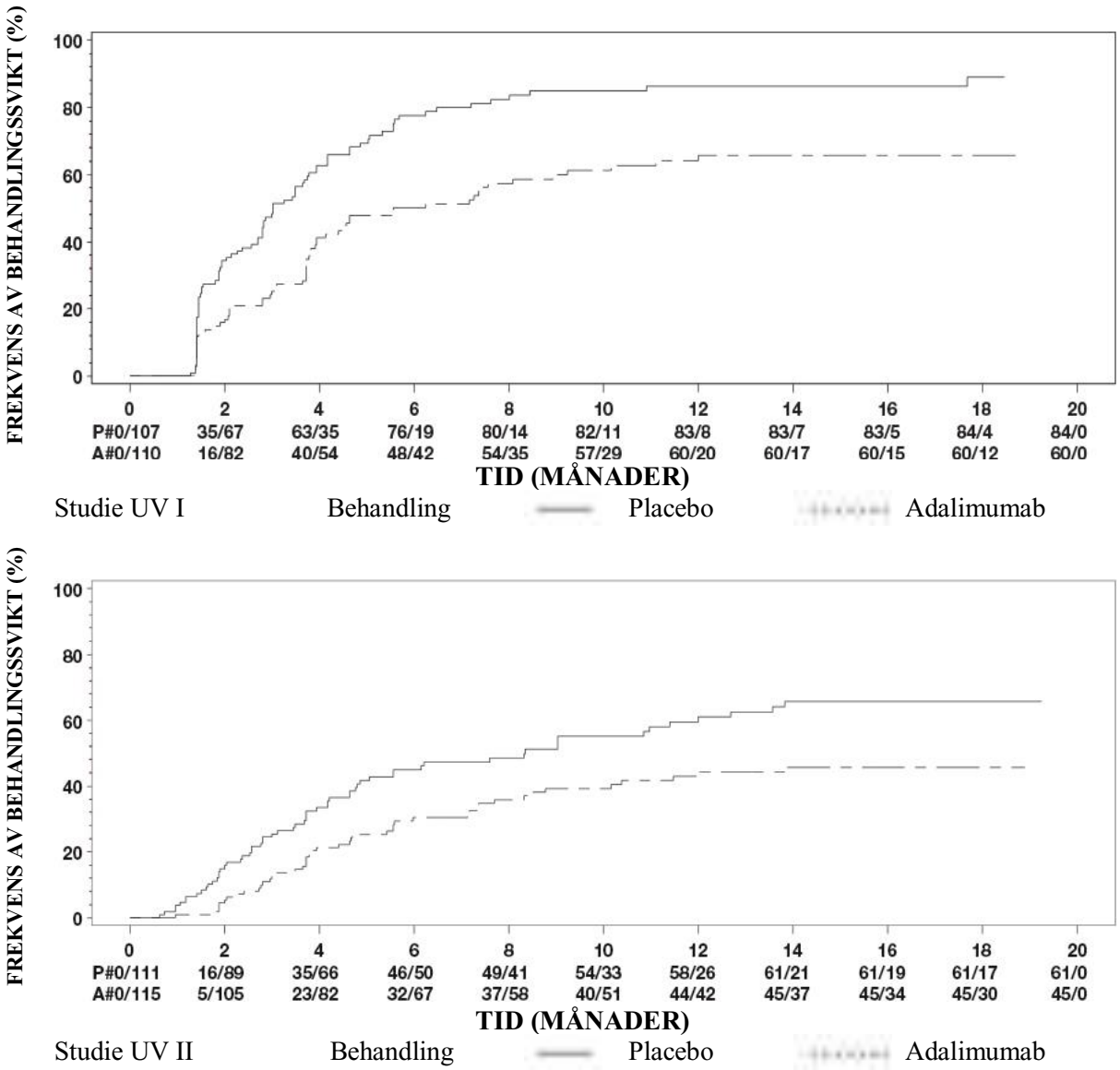
OBS: Behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I), eller vid eller efter vecka 2 (studie UV II) räknades som en incident. Bortfall på grund av andra skäl än behandlingssvikt censurerades vid tidpunkten då bortfallet skedde.

[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# = HUMIRA (Antal incidenter/Antal i riskzonen)

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

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

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

Livskvalitet

Patientrapporterade utfall med avseende på synrelaterade funktioner mättes i båda kliniska studierna, med hjälp av NEI VFQ-25. Humira 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 Humira 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.

Patienter i reumatoid artrit studie I, II och III testades vid ett flertal tidpunkter för anti-adalimumab antikroppar under perioden 6 till 12 månader. I de pivotala studierna identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 5,5% (58/1053) av adalimumab-behandlade patienter i jämförelse med 0,5% (2/370) för placebo. Hos patienter som inte samtidigt gavs metotrexat var incidensen 12,4% i jämförelse med 0,6% då adalimumab användes som tillägg till metotrexat.

Hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 4-17 år, identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 15,8% (27/171) av patienter som behandlades med adalimumab. Hos patienter som inte samtidigt fick metotrexat, var incidensen 25,6% (22/86) jämfört med 5,9% (5/85) då adalimumab gavs som tillägg till metotrexat. Hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 2 till <4 år eller 4 år och äldre med en kroppsvikt <15 kg, identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 7% (1/15) av patienterna och den patienten fick samtidig metotrexat-behandling.

Hos patienter med entesitrelaterad artrit, identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 10,9% (5/46) av patienterna som behandlades med adalimumab. Hos patienter som inte samtidigt fick metotrexat, var incidensen 13,6% (3/22), jämfört med 8,3% (2/24) då adalimumab gavs som tillägg till metotrexat.

Hos patienter med psoriasisartrit som behandlades med adalimumab identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 38/376 patienter (10%). Hos patienter som inte samtidigt tog metotrexat var incidensen 13,5% (24/178 personer) i jämförelse med 7% (14 av 198 personer) då adalimumab användes som tillägg till metotrexat.

Hos patienter med ankyloserande spondylit som behandlades med adalimumab identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 17/204 personer (8,3%). Hos patienter som inte samtidigt fick metotrexat var incidensen 16/185 (8,6%), jämfört med 1/19 (5,3%) då adalimumab användes som tillägg till metotrexat.

Hos patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit, identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 8/152 patienter (5,3%) som behandlades kontinuerligt med adalimumab.

Hos patienter med Crohns sjukdom och som behandlats med adalimumab, identifierades anti-adalimumab antikroppar i 7/269 patienter (2,6%) och hos 19/487 patienter (3,9%) med ulcerös kolit.

Hos vuxna patienter med psoriasis som behandlades med adalimumab som monoterapi, så identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 77/920 personer (8,4%).

Hos vuxna patienter med plackpsoriasis som stod på långtidsbehandling med enbart adalimumab som monoterapi och som deltog i en utsättnings- och återbehandlingsstudie, var förekomsten av

antikroppar mot adalimumab efter återbehandling (11 av 482 patienter, 2,3%) liknande den som sågs innan utsättandet (11 av 590 patienter, 1,9%).

Hos pediatriska patienter med psoriasis identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 5/38 patienter (13%) som behandlats med 0,8 mg/kg adalimumab som monoterapi.

Hos patienter med måttlig till svår hidradenitis suppurativa identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 10/99 patienter (10,1%) som behandlats med adalimumab.

Hos pediatriska patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom utvecklades anti-adalimumab antikroppar hos 3,3% av patienter som behandlats med adalimumab.

Hos vuxna patienter med icke-infektiös uveit identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 4,8 % (12/249) av patienter som behandlats med adalimumab.

Hos pediatriska patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit var frekvensen av utveckling av anti-adalimumab antikroppar 3 % hos patienter som fick adalimumab.

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

Pediatrisk population

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

Säkerhet och effekt av Humira 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 Humira utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind, parallell-grupp-studie hos 171 barn (4-17 år gamla) med polyartikulär JIA. I den öppna, inledandefasen (OL LI, open-label lead in phase) blev patienterna stratifierade till två grupper, antingen MTX (metotrexat)-behandling eller inte MTX-behandling. Patienter som var i den ”inte MTX-behandling” var antingen naiva till eller hade slutat använda MTX minst två veckor före administrering av studieläkemedel. Patienter kvarstod på stabila doser med NSAID och/eller prednison (≤ 0,2 mg/kg/dag eller maximalt 10 mg/dag). I OL LI fasen fick alla patienter 24 mg/m^2 upp till maximalt 40 mg Humira varannan vecka under 16 veckor. Fördelning av patienter i ålder och minimum, median och maximum doser som administrerades under OL LI fasen presenteras i tabell 25.

Tabell 25
Fördelning av patienter avseende ålder och adalimumab doser som administrerades under OL LI fasen

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

Patienter som uppvisade ett pediatriskt ACR 30 svar vid vecka 16, kvalificerades till att randomisera in i den dubbelblinda (DB) fasen och fick antingen Humira 24 mg/m^2 upp till maximalt 40 mg, eller placebo varannan vecka under ytterligare 32 veckor eller tills sjukdomsförsämring inträffade. Kriterier för sjukdomsförsämring definierades som en försämring av ≥ 30% från baslinjen hos ≥ 3 av de 6

kriterierna för pediatrisk ACR, ≥ 2 aktiva leder, och förbättring av > 30% i inte fler än 1 av de 6 kriterierna. Efter 32 veckor eller vid sjukdomsförsämring kunde patienterna enrolleras in till den öppna förlängningsfasen.

Tabell 26
PedACR 30 svar i JIA studien

Stratum	**MTX**		**Utan MTX**	
Fas				
OL-LI 16 veckor				
Ped ACR 30 svar (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Effekt				
Dubbelblind 32 veckor	Humira/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Humira (N = 30)	Placebo (N = 28)
Sjukdomsförsämring i slutet av vecka 32[a] (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37)[b]	43,3% (13/30)	71,4% (20/28)[c]
Mediantid för sjukdomsförsämring	>32 veckor	20 veckor	>32 veckor	14 veckor
[a] Ped ACR 30/50/70 svar vecka 48 var signifikant högre än de placebobehandlade patienterna [b] p = 0,015 [c] p = 0,031				

Bland de som svarade på behandlingen vecka 16 (n=144), kvarstod de pediatriska ACR-svaren (ACR 30/50/70/90) i upp till sex år i OLE fasen hos patienter som fick Humira 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 Humira och MTX jämfört med Humira enbart. Då man tar dessa resultat under övervägande rekommenderas att Humira 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 Humira utvärderades i en öppen multicenter studie hos 32 barn (2-<4 år eller 4 år och uppåt med vikten <15 kg) med måttlig till allvarlig, pågående polyartikulär JIA. Patienterna fick 24 mg/m^2 kroppsytearea (BSA) av Humira upp till maximalt 20 mg varannan vecka som en singeldos via subkutan injektion under minst 24 veckor. Under studien så använde de flesta patienterna samtidigt MTX, ett fåtal rapporterade att de använda kortikosteroider eller NSAIDs.

Vid vecka 12 och vecka 24, så var PedACR 30 svaret 93,5% respektive 90,0%, då 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 Pediatriska ACR 30 svaren i upp till 60 veckor under OLE fasen hos patienter som fick Humira under hela den perioden. Sammantaget behandlades 20 patienter under 60 veckor eller längre.

Entesitrelaterad artrit

Säkerhet och effekt av Humira utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind studie hos 46 pediatriska patienter (6-17 år) med måttlig entesitrelaterad artrit. Patienter randomiserades till att antigen få 24 mg/m^2 kroppsyta av Humira upp till maximalt 40 mg, eller placebo, varannan vecka i 12 veckor. Den dubbelblindade perioden följdes av en öppen period där patienter fick 24 mg/m^2 kroppsyta av Humira upp till maximalt 40 mg varannan vecka subkutant i upp till ytterligare

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

Pediatriska patienter med plackpsoriasis

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

Patienter fick Humira 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 Humira 0,8 mg/kg haft en positiv klinisk respons (PASI 75) än de som randomiserats till 0,4 mg/kg varannan vecka eller metotrexat.

Tabell 27
Effektresultat för pediatriska patienter med plackpsoriasis vid vecka 16

	MTX[a] N=37	Humira 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; Humira 0,8 mg/kg jämfört med MTX
[c] P= 0,083; Humira 0,8 mg/kg jämfört med MTX

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

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

Ungdomar med hidradenitis suppurativa

Det finns inga kliniska studier med Humira 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).

Pediatriska patienter med Crohns sjukdom

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

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

Vid vecka 4 randomiserades patienterna 1:1 baserat på sin kroppsvikt vid denna tidpunkt till underhållsbehandling, antingen i lågdos eller standarddos, som visas i tabell 28.

Tabell 28
Underhållsbehandling

Patientvikt	**Lågdos**	**Standarddos**
<40 kg	10 mg varannan vecka	20 mg varannan vecka
≥40 kg	20 mg varannan vecka	40 mg varannan vecka

Effektresultat

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

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

Tabell 29
Pediatrisk CD studie
PCDAI Klinisk remission och svar

	Standarddos 40/20 mg varannan vecka N = 93	**Lågdos 20/10 mg varannan vecka N = 95**	**P värde***
Vecka 26			
Klinisk remission	38,7%	28,4%	0,075
Kliniskt svar	59,1%	48,4%	0,073
Vecka 52			
Klinisk remission	33,3%	23,2%	0,100
Kliniskt svar	41,9%	28,4%	0,038
* p värde för standarddos jämfört med lågdos.			

Tabell 30 Pediatrisk CD studie Diskontinuering av kortikosteroider eller immunomodulerare och fistelremission			
	Standarddos 40/20 mg varannan vecka	**Lågdos 20/10 mg varannan vecka**	**P värde[1]**
Diskontinuering kortikosteroider	**N= 33**	**N=38**	
Vecka 26	84,8%	65,8%	0,066
Vecka 52	69,7%	60,5%	0,420
Diskontinuering av immunomodulerare[2]	**N=60**	**N=57**	
Vecka 52	30,0%	29,8%	0,983
Fistelremission[3]	**N=15**	**N=21**	
Vecka 26	46,7%	38,1%	0,608
Vecka 52	40,0%	23,8%	0,303

[1] p värde för standarddos jämfört med lågdos.
[2] Immunosupprimerande behandling kunde endast avbrytas vid eller efter vecka 26 av prövaren om patienten ej nådde kriteriet för klinisk respons.
[3] definierad som stängning av alla fistlar som var öppna vid baslinjen under minst 2 efterföljande post-baslinje besök.

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

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

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

Pediatriska patienter med ulcerös kolit

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

Under induktionsperioden för studien randomiserades 77 patienter i förhållandet 3:2 till dubbelblind behandling med Humira 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 Humira 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 Humira av en dos på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka , eller en underhållsdos på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka . Före en ändring av studiedesignen randomiserades ytterligare 12 patienter som uppvisade kliniskt svar enligt PMS till att få placebo, men de ingick inte i den konfirmerande analysen av effekt.

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

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

Effektresultat

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

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

Tabell 31: Klinisk remission enligt PMS vid 8 veckor

	Humiraa Maximalt 160 mg vecka 0/placebo vecka 1 N = 30	**Humirab, c Maximalt 160 mg vecka 0 och vecka 1** N = 47
Klinisk remission	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
[a] Humira 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1 och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 [b] Humira 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 Humira 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 Obs 1: Båda induktionsgrupperna fick 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) vecka 4 och vecka 6 Obs 2: Patienter med saknade värden vecka 8 ansågs inte ha uppnått endpoint		

Vid vecka 52 bedömdes klinisk remission enligt FMS hos vecka 8-responders, kliniskt svar enligt FMS (definierat som en minskning av ”Mayo score” ≥ 3 poäng och ≥ 30 % från baslinjen) hos vecka 8-responders, slemhinneläkning (definierat som ”Mayo subscore” för endoskopi ≤ 1) hos vecka 8-responders, klinisk remission enligt FMS hos vecka 8-remittenter, och andelen patienter med kortikosteroidfri remission enligt FMS hos vecka 8-responders hos patienter som fick Humira 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

	Humira[a] Maximalt 40 mg varannan vecka N = 31	**Humira[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] Humira 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka [b] Humira 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka [c] Hos patienter som fick samtidig behandling med kortikosteroider vid baslinjen Obs: Patienter med saknade värden vecka 52 eller som randomiserades till att få åter-induktions- eller underhållsbehandling ansågs vara icke-responders för vecka 52-endpoints		

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

Tabell 33: Utforskande endpoint-resultat enligt PUCAI

	Vecka 8	
	Humira[a] Maximalt 160 mg vecka 0/placebo vecka 1 N = 30	**Humira[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	
	Humira[d] Maximalt 40 mg varannan vecka N = 31	**Humira[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]Humira 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1 och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 [b]Humira 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 Humira 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 [d] Humira 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka [e] Humira 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 Humira-behandlade patienterna som fick åter-induktionsbehandling under underhållsperioden, hade 2/6 (33 %) uppnått kliniskt svar enligt FMS vecka 52.

Livskvalitet

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

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

Pediatriska patienter med uveit

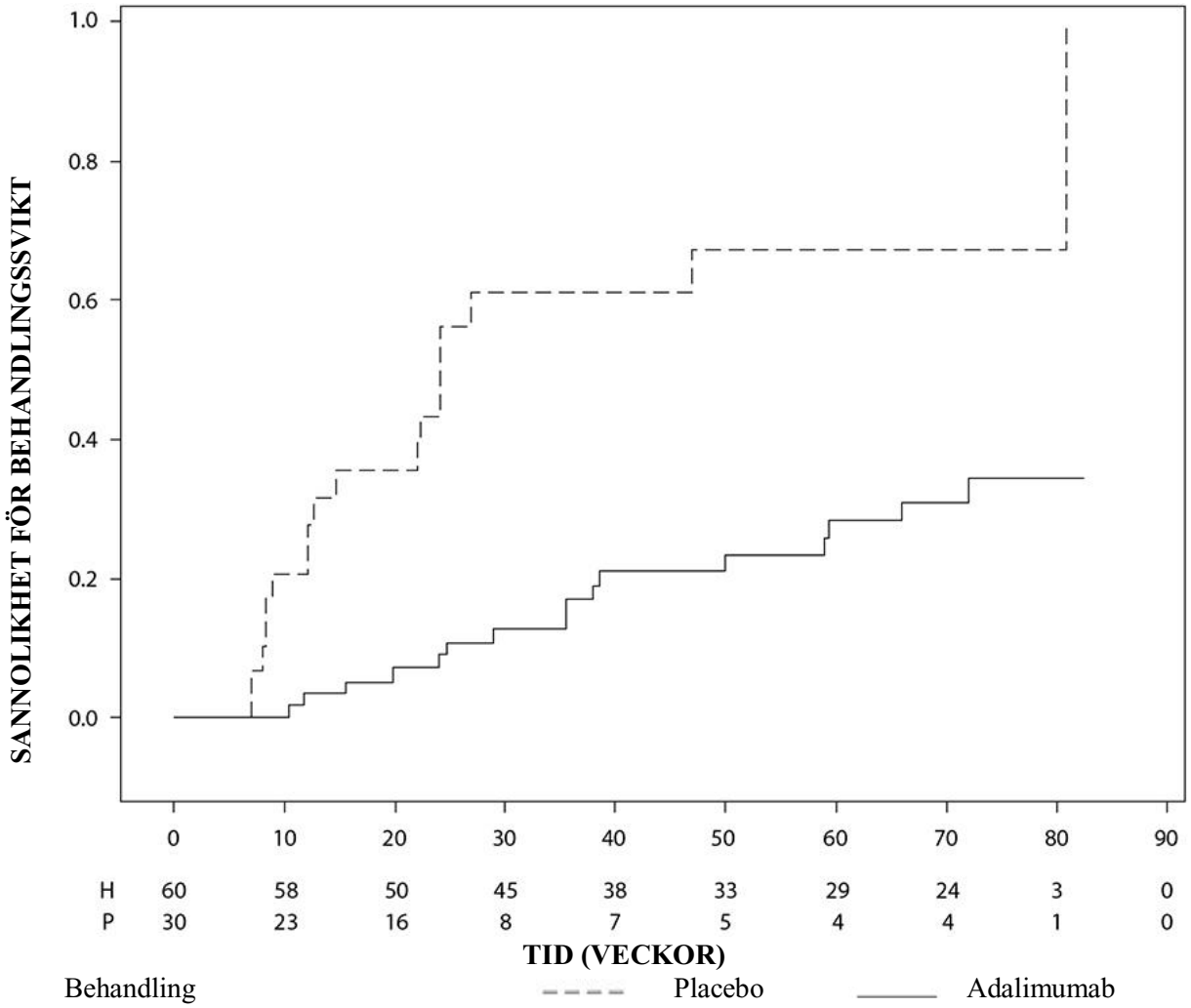
Humiras säkerhet och effekt utvärderades i en randomiserad, dubbelmaskerad, kontrollerad studie med 90 pediatriska patienter från 2 till < 18 års ålder med aktiv JIA-associerad icke-infektiös främre uveit och som inte svarat på minst 12 veckors behandling med metotrexat. Patienterna fick antingen placebo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

Den primära endpointen var ”tid till behandlingssvikt”. Kriterierna för behandlingssvikt var försämring eller fortsatt oförbättrad okulär inflammation, delvis förbättring med utveckling av bibehållen okulär komorbiditet eller försämring av okulär komorbiditet, ej tillåten användning av 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 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 3: Kaplan-Meier-kurvor som summerar tid till behandlingssvikt i studien på pediatrisk uveit



OBS: P = Placebo (antal i riskzonen); H = HUMIRA (antal i riskzonen).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption och distribution

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

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

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

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

Efter administrering av 24 mg/m^2 (maximalt 40 mg) adalimumab subkutant varannan vecka utan samtidig behandling med metotrexat, hos patienter med entesitrelaterad artrit, 6-17 år, var medelvärdet för dalkoncentrationen av adalimumab i serum vid steady state 8,8 ± 6,6 µg/ml (värden uppmättes vid vecka 24). Vid samtidig behandling med metotrexat var medelvärdet 11,8 ± 4,3 µg/ml.

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

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

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

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

Adalimumabexponeringen hos ungdomar med HS predikterades med hjälp av populationsbaserad farmakokinetisk modellering och simulering baserad på farmakokinetik hos andra pediatriska patienter över flera indikationer (pediatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artrit, pediatrisk Crohns sjukdom och entesitrelaterad artrit). Den rekommenderade doseringen för ungdomar med HS är 40 mg varannan vecka. Eftersom exponeringen för adalimumab kan påverkas av kroppsvikten, kan ungdomar med en högre kroppsvikt och otillräckligt behandlingssvar dra nytta av att få den rekommenderade vuxendosen på 40 mg varje vecka.
Hos patienter med Crohns sjukdom ger laddningsdosen 80 mg Humira vid vecka 0 följt av 40 mg Humira vecka 2 dalkoncentrationer av serum adalimumab på ungefär 5,5 µg/ml under induktionsperioden. En laddningsdos av 160 mg Humira vid vecka 0 följt av 80 mg Humira vecka 2 ger dalkoncentrationer av adalimumab i serum på ungefär 12 µg/ml under induktionsperioden. Ett medelvärde för dalkoncentrationen vid steady state på ungefär 7 µg/ml sågs hos patienter med Crohns sjukdom som fick en underhållsdos av 40 mg Humira varannan vecka.

Hos pediatriska patienter med måttlig till svår CD, var den öppna induktionsdosen av adalimumab 160/80 mg respektive80/40 mg vid vecka 0 och 2, beroende på en kroppsviktsgräns över/under 40 kg. Vid vecka 4 randomiserades patienterna 1:1 baserat på kroppsvikt till underhållsbehandlingsgrupper med antingen standarddos (40/20 mg varannan vecka) eller lågdos (20/10 mg varannan vecka). Medelvärdet (±SD) för dalkoncentrationen av adalimumab i serum som uppnåddes vid vecka 4 var 15,7±6,6 µg/ml för patienter ≥40 kg (160/80 mg) och 10,6±6,1 µg/ml för patienter <40 kg (80/40 mg).

För patienter som stod kvar på sin randomiseringsbehandling var dal-medelvärdet (±SD) för adalimumab vid vecka 52 9,5±5,6 µg/ml för standarddosgruppen och 3,5±2,2 µg/ml för lågdosgruppen. Dalkoncentrationernas medelvärde bibehölls hos patienter som fortsatte med

adalimumab-behandling varannan vecka under 52 veckor. För patienter som hade doseskalerat från varannan vecka till varje vecka, var medel serumkoncentrationer (±SD) av adalimumab vid vecka 52; 15,3±11,4 µg/ml (40/20 mg, varje vecka) och 6,7±3,5 µg/ml (20/10 mg, varje vecka).

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

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

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

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

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

Exponerings-responsförhållande hos pediatriska patienter

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

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

Eliminering

Populationsbaserade farmakokinetiska analyser med data från mer än 1300 RA patienter visade en tendens till högre synbar clearence med ökande kroppsvikt. Efter justering för viktskillnader, verkade skillnader i kön och ålder ha minimal effekt på adalimumabs clearence. Serumnivåerna av fritt adalimumab (inte bundet till anti-adalimumab antikroppar, AAA) observerades vara lägre hos patienter med mätbara AAA.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Humira har inte studerats hos denna patientpopulation.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.3 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

En Humira förfylld spruta eller förfylld injektionspenna kan förvaras vid rumstemperatur upp till högst 25°C under en period upp till 14 dagar. Sprutan eller injektionspennan måste skyddas från ljus och kasseras om den ej används inom 14-dagarsperioden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Humira 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Humira 40 mg injektionsvätska i förfylld spruta (typ I glas) med en kolv (bromobutyl gummi) och en nål med nålskydd (termoplastisk elastomer) för engångsbruk.

Förpackningar:
- 1 förfylld spruta (0,4 ml steril lösning) med 1 spritsudd i ett blister
- 2 förfyllda sprutor (0,4 ml steril lösning) enskilt förpackade med 1 spritsudd vardera i ett blister
- 4 förfyllda sprutor (0,4 ml steril lösning) enskilt förpackade med 1 spritsudd vardera i ett blister
- 6 förfyllda sprutor (0,4 ml steril lösning) enskilt förpackade med 1 spritsudd vardera i ett blister

Humira 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Humira 40 mg lösning för injektion i engångsförfylld injektionspenna för patientanvändning, innehållande en förfylld spruta. Sprutan inuti pennan är tillverkad av typ I glas med en kolv (bromobutyl gummi) och en nål med nålskydd (termoplastisk elastomer).

Förpackningar;

- 1 förfylld injektionspenna (0,4 ml steril lösning) med 2 spritsuddar i ett blister.
- 2 förfyllda injektionspennor (0,4 ml steril lösning), enskilt förpackade med 1 spritsudd vardera i ett blister.
- 4 förfyllda injektionspennor (0,4 ml steril lösning), enskilt förpackade med 1 spritsudd vardera i ett blister.
- 6 förfyllda injektionspennor (0,4 ml steril lösning),enskilt förpackade med 1 spritsudd vardera i ett blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningstyper och 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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Humira 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
EU/1/03/256/012
EU/1/03/256/013
EU/1/03/256/014
EU/1/03/256/015

Humira 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
EU/1/03/256/016
EU/1/03/256/017
EU/1/03/256/018
EU/1/03/256/019

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 8 September 2003
Datum för senaste förnyade godkännandet: 8 September 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Humira 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Humira 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Humira 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Varje 0,8 ml endos förfylld spruta innehåller 80 mg adalimumab.

Humira 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Varje 0,8 ml endos förfylld injektionspenna innehåller 80 mg adalimumab.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

Humira 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.

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

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

Psoriasis

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

Humira 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

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

Pediatriska patienter med Crohns sjukdom

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

Ulcerös kolit

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

Pediatriska patienter med ulcerös kolit

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

Uveit

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

Pediatriska patienter med uveit

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

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

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

Dosering

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen av Humira 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 Humira.

Behandling med glukokortikoider, salicylater, icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID) eller analgetika kan fortsätta under behandling med Humira. 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 Humira 40 mg varannan vecka ha nytta av en ökning i doseringen till 40 mg adalimumab varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

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

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Psoriasis

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

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

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

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Hidradenitis suppurativa

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

Fortsatt behandling efter 12 veckor ska noggrant övervägas hos en patient utan förbättring inom denna tidsperiod.

Om behandlingen avbryts kan Humira 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).

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Crohns sjukdom

Den rekommenderade induktionsdosen av Humira 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 två 80 mg injektioner på en dag eller som en 80 mg injektion per dag i två dagar i följd), följt av 80 mg vecka 2 användas med vetskapen om att risken för biverkningar är högre under induktion.

Efter induktionsbehandling är den rekommenderade dosen 40 mg varannan vecka genom subkutan injektion. Alternativt, om en patient har slutat med Humira och tecken och symtom på sjukdomen återkommer kan Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka kan ha fördel av att öka doseringen till 40 mg Humira varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

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

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper 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 två 80 mg injektioner under en dag eller som en 80 mg injektion per dag under två på varandra följande dagar) och 80 mg vecka 2. Efter induktionsbehandling är den rekommenderade dosen 40 mg varannan vecka i form av subkutan injektion.

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

Vissa patienter som upplever att behandlingssvaret minskar medHumira 40 mg varannan vecka kan ha fördel av att doseringen av Humira 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.

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Uveit

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

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

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs.

Försämrad njur- och/eller leverfunktion

Humira har inte studerats i dessa patientpopulationer**.** Ingen dosrekommendation kan göras.

Pediatrisk population

Pediatriska patienter med plackpsoriasis

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

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

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

Den rekommenderade doseringen av Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka kan en ökning av doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka övervägas.

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

Fortsatt behandling efter 12 veckor ska noggrant övervägas hos en patient utan förbättring inom denna tidsperiod.

Om behandlingen avbryts kan Humira 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 Humira hos barn yngre än 12 år för denna indikation.

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatriska patienter med Crohns sjukdom

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

Tabell 1. Humira dosering för pediatriska patienter med Crohns sjukdom

Kroppsvikt	Induktionsdos	Underhållsdos med start vecka 4
< 40 kg	• 40 mg vecka 0 och 20 mg vecka 2 Om det finns behov av ett snabbare behandlingssvar, kan följande dos användas, med medvetenheten att risken för biverkningar kan vara högre vid användning av den högre induktionsdosen: • 80 mg vecka 0 och 40 mg vecka 2	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 terapisvar kan ha fördel av att höja doseringen 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 Humira för barn under 6 år för denna indikation.

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatriska patienter med ulcerös kolit

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

Tabell 2. Humira dosering för pediatriska patienter med ulcerös kolit

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

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

Humira kan finnas tillgängligt i olika styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatriska patienter med uveit

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

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

Tabell 3. Humira dosering för pediatriska 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 Humira 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 Humira hos barn < 6 år (se avsnitt 5.2).

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

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

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Administreringssätt

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

Humira finns tillgänglig i andra styrkor och förpackningstyper.

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 tillverkningssatsnumret på det administrerade läkemedlet tydligt noteras i patientens journal.

Infektioner

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

Behandling med Humira 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 Humirabehandling övervägas före behandlingen påbörjas (se *Andra opportunistiska infektioner*).

Patienter som utvecklar en ny infektion under tiden för behandling med Humira ska monitoreras noga och genomgå en fullständig diagnostisk utvärdering. Behandling med Humira 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 Humira övervägs att användas 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 Humira.

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 Humira. Rapporterna inkluderade fall av pulmonell och extrapulmonell (dvs. disseminerad) tuberkulos.

Före behandlingsstart med Humira 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 Humira påbörjas (se avsnitt 4.3).

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

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

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

Användning av anti-tuberkulosprofylax ska också övervägas före behandlingsstart med Humira 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 Humira. Några patienter som behandlats framgångsrikt för aktiv tuberkulos har insjuknat i tuberkulos igen under behandling med Humira.

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

Andra opportunistiska infektioner

Opportunistiska infektioner, inklusive invasiv svampinfektion har setts hos patienter som får Humira. Dessa infektioner har inte konsekvent blivit synliggjorda hos patienter som tar TNF-antagonister och detta resulterade 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 Humirabehandling 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 Humira. Vissa fall har haft dödlig utgång. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Humira 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 Humira 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 Humira avbrytas och effektiv antiviral behandling och lämplig ytterligare behandling påbörjas.

Neurologiska händelser

Humira 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 demyelinerande sjukdom, inklusive Guillain-Barré syndrom. Förskrivare ska vara försiktiga när användning av Humira övervägs till patienter med existerande eller nyligen debuterade symtom som överensstämmer med en diagnos på centrala eller perifera demyeliniserande tillstånd; att avbryta behandling med Humira 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 Humira-behandling startas och regelbundet under behandlingen för att utvärdera underliggande eller påbörjade centrala demyeliniserande tillstånd.

Allergiska reaktioner

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

Immunosuppression

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

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

Fler fall av maligniteter, inklusive lymfom har observerats bland patienter som får TNF-antagonister i jämförelse med kontrollpatienter, i den kontrollerade delen av kliniska prövningar med TNF-antagonister. Denna händelse är dock sällsynt. Efter marknadsföring har leukemifall rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonist. Det finns en ökad bakgrundsrisk för lymfom och leukemi hos 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 en mängd olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter vanligtvis associerade med immunosuppression. En risk för utvecklande av maligniteter hos barn och ungdomar behandlade med TNF-antagonister kan inte uteslutas.

Sällsynta fall av hepatospleniskt T-cellslymfom har efter marknadsföring identifierats hos patienter som behandlas med adalimumab. Denna sällsynta form av T-cellslymfom har ett mycket aggressivt förlopp och är vanligtvis dödlig. Vissa av dessa hepatospleniska T-cellslymfom med Humira 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 Humira ska noga övervägas. En risk för utvecklande av hepatospleniskt T-cellslymfom hos patienter som behandlas med Humira 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 Humira-behandling av dessa patienter (se avsnitt 4.8).

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

I en utvärderande klinisk studie som undersökte användningen av en annan TNF-antagonist, infliximab, hos patienter med måttlig till allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL), rapporterades fler maligniteter, mestadels i lungan eller huvudet och halsen, hos de infliximab-

behandlade patienterna än hos kontrollpatienterna. Alla patienterna hade en historik av storrökning. Användning av någon TNF-antagonist hos KOL-patienter ska därför ske med försiktighet, liksom användning hos patienter som beroende på storrökning har en ökad risk för malignitet.

Med tillgängliga data är det inte känt om behandling med adalimumab påverkar risken för att utveckla dysplasi eller koloncancer. Alla patienter med ulcerös kolit vilka löper ökad risk för dysplasi eller koloncarcinom (t.ex. patienter med långvarig ulcerös kolit eller primär skleroserande kolangit) eller som har dysplasi eller koloncarcinom i anamnesen bör undersökas regelbundet med avseende på dysplasi 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 Humira. Samtliga patienter ska uppmanas att omedelbart söka läkarvård om de utvecklar tecken och symtom som indikerar bloddyskrasi (ex. långvarig feber, blåmärke, blödning, blekhet) under pågående behandling med Humira. Behandlingsuppehåll med Humira ska övervägas hos patienter med konstaterad signifikant hematologisk avvikelse.

Vaccinationer

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

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

Patienter på Humira 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 Humira. Humira ska användas med försiktighet hos patienter med mild hjärtsvikt (NYHA klass I/II). Humira är kontraindicerat vid måttlig eller svår hjärtsvikt (se avsnitt 4.3). Behandling med Humira ska avbrytas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrar symtomen på kronisk hjärtsvikt.

Autoimmuna processer

Behandling med Humira kan resultera i bildning av autoimmuna antikroppar. Långtidseffekten av Humirabehandling för utvecklande av autoimmuna sjukdomar är okänd. Om en patient utvecklar symtom som påminner om lupusliknande syndrom efter behandling med Humira och är positiv för antikroppar mot dubbelsträngat DNA, ska ytterligare behandling med Humira 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 Humira. Adalimumabs långa halveringstid ska tas i beaktande om ett kirurgiskt ingrepp planeras. En patient som fordrar kirurgi under pågående Humira-behandling bör övervakas noggrant för infektioner och lämpliga åtgärder ska vidtas. Det finns begränsad erfarenhet gällande säkerhet bland patienter som genomgår proteskirurgi under pågående Humira-behandling.

Tunntarmsobstruktioner

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

Äldre

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

Pediatrisk population

Se vaccinationer ovan.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

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

Graviditet

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

I ett prospektivt kohortregister registrerades 257 kvinnor med reumatoid artrit (RA) eller Crohns sjukdom (CD) som behandlats med adalimumab under första trimestern som minst och 120 kvinnor

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

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

Beroende på sin hämning av TNFα, kan adalimumab som administreras under graviditet påverka normalt immunsvar hos 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 bröstmjölk i mycket låga koncentrationer. Koncentrationerna av adalimumab i bröstmjölk var 0,1% till 1% av moderns serumnivå. Oralt intag av immunoglobulin G proteiner genomgår intestinal proteolys och har låg biotillgänglighet. Inga effekter förväntas på det ammande nyfödda barnet. Följaktligen kan Humira användas under amning.

Fertilitet

Preklinisk data på fertilitetseffekter av adalimumab finns ej tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Humira studerades hos 9506 patienter i pivotala kontrollerade och öppna studier i upp till 60 månader eller längre. Dessa studier innefattade såväl reumatoid artrit-patienter med kort- och långvarig sjukdomshistoria, juvenil idiopatisk artrit-patienter (polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit) som patienter med axial spondylartrit (ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS), psoriasisartrit, Crohns sjukdom, ulcerös kolit, psoriasis, hidradenitis suppurativa och uveit. Pivotala kontrollerade studier innefattade 6089 patienter som behandlats med Humira och 3801 patienter som erhållit placebo eller aktiv jämförande substans under den kontrollerade studieperioden.

Proportionen av patienter som på grund av biverkningar avbröt behandling under den dubbelblinda, kontrollerade delen av pivotala studier var 5,9% för patienter som fick Humira 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 Humira. TNF-antagonister såsom Humira påverkar immunsystemet och dess användning i kroppens försvar mot infektion och cancer.
Dödliga och livshotande infektioner (inklusive sepsis, opportunistiska infektioner och Tbc), HBV-reaktivering och olika maligniteter (inklusive leukemi, lymfom och HSTCL) har också rapporterats vid användning av Humira.

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

Pediatrisk population

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

Lista över biverkningar i tabellform

Följande lista med biverkningar är baserad på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenheter efter marknadsföring och visas i tabell 4 nedan, uppdelade i organklasser och frekvens: mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100 till < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1000 till < 1/100), sällsynta (> 1/10 000 till < 1/1000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från 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 4
Biverkningar

Organklass	**Frekvens**	**Biverkningar**
Infektioner och infestationer*	Mycket vanliga	Luftvägsinfektioner (inklusive nedre och övre luftvägsinfektion, pneumoni, sinusit, faryngit, nasofaryngit och herpesviruspneumoni)
	Vanliga	Systemiska infektioner (inklusive sepsis, candida och influensa), intestinala infektioner (inklusive viral gastroenterit), hud och mjukdelsinfektion (inklusive paronyki, cellulit, impetigo, nekrotiserande fasciit och herpes zoster), öroninfektioner, orala infektioner (inklusive herpes simplex, oral herpes och tandinfektioner), infektioner i reproduktionsorganen (inklusive vulvovaginal mykotisk infektion), urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit), svampinfektioner, ledinfektioner
	Mindre vanliga	Neurologiska infektioner (inklusive viral meningit), opportunistiska infektioner och tuberkulos (inklusive koccidioidomykos, histoplasmos och

Organklass	Frekvens	Biverkningar
		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)], Kaposis sarkom
Blodet och lymfsystemet*	Mycket vanliga	Leukopeni (inklusive neutropeni och agranulocytos), anemi
	Vanliga	Leukocytos, trombocytopeni
	Mindre vanliga	Idiopatisk tromobytopen purpura
	Sällsynta	Pancytopeni
Immunsystemet*	Vanliga	Hypersensitivitet, allergier (inklusive säsongsallergi)
	Mindre vanliga	Sarkoidos[1)], Vaskulit
	Sällsynta	Anafylaxi[1)]
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Förhöjda lipider
	Vanliga	Hypokalemi, förhöjda urinsyror, avvikande natrium i blod, hypokalcemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering
Psykiska störningar	Vanliga	Humörsvängningar (inklusive depression), ångest, sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet*	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Parestesi (inklusive hypoastesi), migrän, nervrotskompression
	Mindre vanliga	Cerebrovaskulär olycka[1)], tremor, neuropati
	Sällsynta	Multipel skleros, demyelinerande sjukdomar (t.ex. optisk neurit, Guillain-Barré syndrom) [1)]

Organklass	Frekvens	Biverkningar
Ögon	Vanliga	Synnedsättning, konjunktivit, blefarit, ögonsvullnad
	Mindre vanliga	Diplopi
Öron och balansorgan	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Dövhet, tinnitus
Hjärtat*	Vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Hjärtinfarkt[1)], arytmi, kronisk hjärtsvikt
	Sällsynta	Hjärtstillestånd
Blodkärl	Vanliga	Hypertension, rodnad, hematom
	Mindre vanliga	Aortaaneurysm, vaskulär artärocklusion, tromboflebit
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum*	Vanliga	Astma, dyspné, hosta
	Mindre vanliga	Pulmonell embolism[1)], interstitiell lungsjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom, pneumonit, pleural effusion[1)]
	Sällsynta	Pulmonell fibros[1)]
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärta, illamående och kräkning
	Vanliga	Gastrointestinal blödning, dyspepsi, gastroesofageal reflux sjukdom, Sicca syndrom
	Mindre vanliga	Pankreatit, dysfagi, ansiktsödem
	Sällsynta	Intestinal perforation[1)]
Lever och gallvägar*	Mycket vanliga	Förhöjda leverenzymer
	Mindre vanliga	Kolecystit och kolelitias, leversteatos, förhöjt bilirubin
	Sällsynta	Hepatit, reaktivering av hepatit B[1)], autoimmun hepatit[1)]
	Ingen känd frekvens	Leversvikt[1)]

Organklass	Frekvens	Biverkningar
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
Njurar och urinvägar	Vanliga	Försämrad njurfunktion, hematuri
	Mindre vanliga	Nokturi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Erektil dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*	Mycket vanliga	Reaktion vid injektionsstället (inklusive erytem vid injektionsstället)
	Vanliga	Bröstsmärta, ödem, feber[1)]
	Mindre vanliga	Inflammation
Undersökningar*	Vanliga	Koagulations och blödningsstörningar (inklusive förlängd aktiverad partiell tromboplastintid), Positivt autoantikroppstest (inklusive dubbelsträngad DNA), förhöjt blodlaktatdehydrogenas
	Ingen känd frekvens	Viktökning[2)]
Skador, 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 medelexponeringstid på ca 1–2 år utan kontrollgrupp, i synnerhet hos patienter med Crohns sjukdom och ulcerös kolit. Mekanismen bakom denna effekt är oklar men kan vara associerad med adalimumabs antiinflammatoriska effekt.

Hidradenitis suppurativa

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

Uveit

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

Förklaring av utvalda biverkningar

Reaktioner på injektionsstället

I de pivotala kontrollerade studierna hos vuxna och barn utvecklade 12,9% av patienterna som behandlades med Humira, 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 Humira-behandlade patienter och 1,46 per patientår hos patienter behandlade med placebo- eller aktiv kontroll. Infektionerna bestod huvudsakligen i nasofaryngit, övre luftvägsinfektion och bihåleinflammation. Flertalet patienter fortsatte med Humira efter utläkt infektion.

Incidensen av allvarliga infektioner uppgick till 0,04 per patientår hos Humira-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 Humira har allvarliga infektioner (inklusive dödliga infektioner, dock sällan förekommande) rapporterats. Dessa rapporter innefattar fall av tuberkulos (inklusive miliär och extrapulmonella lokalisationer) och invasiva opportunistiska infektioner (t e x disseminerad och extrapulmonell histoplasmos, blastomykos, koccidioidomykos, pneumocystit, candidias-, aspergillos- och listerios-infektion). De flesta fallen av tuberkulos inträffade inom de första åtta månaderna efter behandlingsstart och kan tänkas återspegla återfall av latent sjukdom.

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

Inga maligniteter observerades hos 249 pediatriska patienter med en exponeringstid av 655,6 patientår i Humira-studier hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit). Dessutom observerades inga maligniteter hos 192 pediatriska patienter med en exponering av 498,1 patientår under Humira studier på pediatriska patienter med Crohns sjukdom. Inga maligniteter observerades hos 77 pediatriska patienter med en exponeringstid av 80,0 patientår i Humira-studier hos pediatriska patienter med kronisk plackpsoriasis. Inga maligniteter observerades hos 93 pediatriska patienter med en exponeringstid av 65,3 patientår i en Humira-studie hos

pediatriska patienter med ulcerös kolit. Inga maligniteter observerades hos 60 pediatriska patienter med en exponeringstid av 58,4 patientår i en Humira-studie på pediatriska patienter med uveit.

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

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

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

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

Autoantikroppar

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

Lever och gallvägar

I kontrollerade fas-3 prövningar med Humira hos patienter med reumatoid artrit och psoriasisartrit med en kontrollperiod mellan 4 till 104 veckor så uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 3,7% av Humira-behandlade patienter och 1,6% av kontroll-behandlade patienter.

I kontrollerade fas-3 prövningar med Humira hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 4 till 17 år och entesitrelaterad artrit som var 6 till 17 år, uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 6,1% av Humira-behandlade patienter och 1,3% av kontroll-behandlade patienter. De flesta ALAT ökningar uppstod vid samtidig användning av metotrexat. Ingen ALAT ökning ≥ 3 x ULN uppstod i fas-3 prövningar med Humira hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 2 till <4 år.

I kontrollerade fas-3 prövningar med Humira hos patienter med Crohn's sjukdom och ulcerös kolit med en varierande kontrollperiod på mellan 4 och 52 veckor, så uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 0,9% av Humira-behandlade patienter och 0,9% av kontroll-behandlade patienter.

I fas-3 prövningen av Humira hos pediatriska patienter med Crohns sjukdom, som utvärderade effekt och säkerhet hos två kroppsviktsjusterade underhållsdoseringar, efter en kroppsviktsjusterad induktionsbehandling upp till 52 veckors behandling, så uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 2,6 % (5/192) av patienterna, där 4 patienter hade samtidig immunosupprimerande behandling vid baslinjen.

I kontrollerade fas-3 prövningar med Humira hos patienter med plackpsoriasis med en kontrollperiod på mellan 12 och 24 veckor, så uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 1,8% av Humira-behandlade patienter och 1,8% av kontroll-behandlade patienter.

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

I kontrollerade prövningar med Humira hos patienter med hidradenitis suppurativa (startdoser på 160 mg vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2, följt av 40 mg varje vecka från vecka 4) med en kontrollperiod mellan 12 till 16 veckor uppstod ALAT ökningar ≥ 3 x ULN hos 0,3 % av Humira-behandlade patienter och 0,6 % av kontroll-behandladepatienter.

I kontrollerade prövningar med Humira (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 Humira-behandlade patienter respektive kontrollbehandlade patienter, uppstod ALAT-ökningar ≥ 3 x ULN hos 2,4 % av Humira-behandlade patienter och hos 2,4 % av kontrollbehandlade patienter.

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

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

Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdosering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Reumatoid artrit

Humira har utvärderats i mer än 3000 patienter i alla kliniska reumatoid artrit-studier. Effekten och säkerheten av Humira vid behandling av reumatoid artrit undersöktes i fem randomiserade, dubbelblinda och välkontrollerade studier. Några patienter behandlades i upp till 120 månader. Smärta vid injektionsstället för Humira 40 mg/0,4 ml utvärderades i två randomiserade, aktivt kontrollerade, enkelblindade, crossover-studier med två perioder.

RA-studie I involverade 271 patienter som var ≥18 år gamla med måttlig- till högaktiv reumatoid artrit, som inte hade svarat på minst ett sjukdomsmodifierande anti-reumatiskt läkemedel och hade otillräcklig effekt av metotrexat i doser mellan 12,5-25 mg (10 mg om patienten var metotrexatintolerant) en gång i veckan och vilkas metotrexatdosering var oförändrad på 10-25 mg i veckan. Humira 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. Humira 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 Humira varje vecka i 52 veckor. Den tredje gruppen fick 40 mg Humira 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 Humira/MTX administrerades varannan vecka i upp till 10 år.

RA-studie IV bedömde huvudsakligen säkerheten hos 636 patienter som var ≥18 år gamla med måttlig- till högaktiv reumatoid artrit. Patienterna tilläts antingen vara DMARD -naiva eller stå kvar på sin pågående reumatologiska behandling, förutsatt att denna var stabil sedan minst 28 dagar. Dessa terapier inkluderade metotrexat, leflunomid, hydroxiklorokin, sulfasalazin och/eller guldsalter. Patienterna randomiserades till 40 mg Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka kombinerat med metotrexat, Humira 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 Humira administrerades varannan vecka i upp till 10 år.

RA-studie VI och VII utvärderade respektive 60 patienter med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit som var ≥ 18 år. Patienterna i studierna var antingen redan användare av Humira 40 mg/0,8 ml och beskrev sin smärta vid injektionsstället som åtminstone 3 cm (på en 0-10 cm VAS-skala), eller biologiskt naiva patienter som påbörjade behandling med Humira 40 mg/0,8 ml. Patienterna randomiserades till att ges en endos av Humira 40 mg/0,8 ml eller Humira 40 mg/0,4 ml, följt av en enkel injektion av den motsatta behandlingen vid nästföljande dos.

Den primära endpointen i RA-studierna I, II och III och den sekundära endpointen i RA-studien IV uttrycks som procentandelen patienter som nådde ett ACR 20-svar vid vecka 24 eller 26. Den primära endpointen i RA-studie V var procentandelen patienter som nådde ett ACR 50-svar vid vecka 52. RA-studie III och V hade en ytterligare primär endpoint vid 52 veckor avseende fördröjning av sjukdomsprogression (som visas med röntgenresultat). RA-studie III hade även en primär endpoint avseende förändringar i livskvalitet. Den primära endpointen i RA-studierna VI och VII var smärta vid injektionsstället direkt efter en injektion utvärderat enligt 0-10 cm på en VAS-skala.

ACR-svar

Andelen av de Humirabehandlade patienterna som uppnådde ACR 20, 50 och 70 effekt var likartad i RA-studierna I, II och III. Resultaten från 40 mg varannan vecka-doseringen är summerade i tabell 5.

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

Svar	RA-studie I[a]**		RA-studie II[a]**		RA-studie III[a]**	
	Placebo/ MTX[c] n=60	Humira[b]/ MTX[c] N=63	Placebo n=110	Humira[b] n=113	Placebo/ MTX[c] n=200	Humira[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 Humira administrerat varannan vecka
[c] MTX = Metotrexat
**p<0,01, Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka, så fortsatte 114 patienter med Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka under 10 år. Av dessa så hade 64 patienter (79,0%) ett ACR 20 svar; 56 patienter (69,1%) ACR 50 svar och 43 patienter (53,1%) ett ACR 70 svar.

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

I RA-studierna I-IV uppnådde de Humirabehandlade 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 Humira och metotrexat, till patienter med tidig reumatoid artrit som var metotrexat-naiva, till snabbare och signifikant högre ACR-svar än metotrexat eller Humira i monoterapi vid vecka 52 och svaren kvarstod vid vecka 104 (se tabell 6).

Tabell 6
ACR-svar i RA-studie V
(% av patienter)

Svar	MTX n=257	Humira N=274	Humira/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 Humira/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.
[b]p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Humira i monoterapi med Humira/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.
[c]p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Humira 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 Humira 40 mg varannan vecka, så fortsatte 170 patienter med Humira 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 Humira/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 Humira. Kombinationsbehandlingen med Humira/metotrexat var kliniskt och statistiskt överlägsen behandlingen med metotrexat (p<0,001) och Humira (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 Humira eller en kombination av Humira/metrotrexat och som gick in i den öppna förlängningsstudien genomgick 171 patienter 10 års behandling med Humira. Bland dessa patienter rapporterades bibehållen klinisk remission vid 10 år hos 109 (63,7%).

Radiografisk behandlingseffekt

I RA-studie III, där de Humira-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". Humira/metotrexat-patienter uppvisade signifikant mindre radiografisk progression vid 6 och 12 månader (se tabell 7) än patienter som enbart fick metotrexat.

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

Tabell 7
Genomsnittlig radiografisk förändring över 12 månader i RA-studie III

	Placebo/ MTX[a]	Humira/MTX 40 mg varannan vecka	Placebo/MTX-Humira/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 Humira.
[c]Baserat på rank analys
[d]Joint Space Narrowing

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

Tabell 8
Genomsnittlig radiografisk förändring vid vecka 52 i RA-studie V

	MTX n=257 (95% konfidensintervall)	Humira n=274 (95% konfidensintervall)	Humira/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 Humira/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.
[b] p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Humira i monoterapi med Humira/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.
[c] p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Humira 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 Humira/metotrexat (63,8% respektive 61,2%) jämfört med metotrexat i monoterapi (37,4% respektive 33,5%, p<0,001) och Humira 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, Humira i monoterapi och Humira/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 Humira, 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 Humira 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 Humira/metotrexat jämfört med metotrexat eller Humira i monoterapi vid vecka 52. Detta resultat kvarstod vid vecka 104. Hos de 250 patienter som fullföljde den öppna förlängningsstudien, bibehölls förbättringar av den fysiska funktionen under 10 års behandling.

Smärta vid injektionsstället

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

Psoriasis

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

Psoriasis studie I (REVEAL) utvärderade 1212 patienter inom tre behandlingsperioder. I period A, fick patienter placebo eller Humira 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 Humira varannan vecka. Patienter som bibehöll ≥PASI 75 vid vecka 33 och som ursprungligen randomiserades till aktiv behandling i Period A, rerandomiserades i period C till 40 mg Humira varannan vecka eller placebo i ytterligare 19 veckor. För alla behandlingsgrupper var medelvärdet på baslinjen PASI 18,9 och värdet på baslinjen för PGA varierade från “måttlig” (53% av de inkluderade patienterna) till “svår” (41%) till “mycket svår” (6%).

Psoriasis studie II (CHAMPION) jämförde säkerhet och effekt av Humira 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 Humira följt av 40 mg varannan vecka (påbörjas en vecka efter startdosen) i 16 veckor. Det finns inga data som jämför Humira och MTX efter 16 veckors behandling. Patienter som får MTX och som uppnådde ett ≥PASI

50 svar vid vecka 8 och/eller 12 fick inga ytterligare doshöjningar. För alla behandlingsgrupper var medelvärdet på baslinjen PASI 19,7 och värdet på baslinjen Physician's Global Assessment (PGA) varierade från "mild" (<1%) till "måttlig" (48%) till "svår" (46%) till "mycket svår" (6%).

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

I Psoriasis studie I och II var en primär endpoint andelen patienter som uppnådde ett PASI 75 svar från baslinje vid vecka 16 (se tabell 9 och 10).

Tabell 9
Ps Studie I (REVEAL) Effektresultat vid 16 veckor

	Placebo N=398 n (%)	**Humira 40 mg varannan vecka N=814 n (%)**
≥PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: Utläkt/minimal	17 (4,3)	506 (62,2)[b]
[a] Procent av patienter som uppnår PASI75 beräknades som en centerjusterad frekvens [b] p<0,001, Humira jämfört med placebo		

Tabell 10
Ps studie II (CHAMPION) effektresultat vid 16 veckor

	Placebo N=53 n (%)	**MTX N=110 n(%)**	**Humira 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 Humira jämfört med placebo [b] p<0,001 Humira jämfört med metotrexat [c] p<0,01 Humira jämfört med placebo [d] p<0,05 Humira 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 Humira, 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 Humirabehandling i 52 veckor i Psoriasis studie I och fortsatte med Humira i den öppna förlängningsstudien. Terapisvar med PASI 75 och PGA med värdena "utläkt" eller "minimal", hos dessa patienter var 74,7% respektive 59,0% efter ytterligare 108 veckor av öppen behandling (totalt 160 veckor). I en analys där alla patienter som lämnade studien på grund av biverkningar eller brist på effekt, eller som dos-ökade, räknades som non-responders, var PASI 75-svar och PGA-värde "utläkt" eller "minimal" hos dessa patienter 69,6% respektive 55,7% efter ytterligare 108 veckor av öppen behandling (totalt 160 veckor).

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

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

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

Psoriasis studie III (REACH) jämförde Humiras 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 Humira 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 Humira 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 Humira jämfört med placebo hos 217 vuxna patienter med måttlig till svår nagelpsoriasis. Patienterna fick en startdos av 80 mg Humira följt av 40 mg varannan vecka (med start en vecka efter startdosen) eller placebo under 26 veckor följt av en öppen förlängningsstudie med Humira-behandling i ytterligare 26 veckor. För bedömning av graden av nagelpsoriasis användes Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) och Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (se tabell 11). Humira visade på en fördelaktig behandlingseffekt hos patienter med nagelpsoriasis med olika grad av hudinvolvering (BSA ≥10% (60% av patienterna) och BSA <10% och ≥5% (40% av patienterna)).

Tabell 11
Ps studie IV Effektresultat vid 16, 26 och 52 veckor

Endpoint	Vecka 16 Placebokontrollerad		Vecka 26 Placebokontrollerad		Vecka 52 Öppen förlängningsstudie
	Placebo N=108	Humira 40 mg varannan vecka N=109	Placebo N=108	Humira 40 mg varannan vecka N=109	Humira 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, Humira *vs.* placebo					

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

Hidradenitis suppurativa

Humiras 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 Humira 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 Humira i period A in i period B till 1 av 3 behandlingsgrupper (Humira 40 mg varje vecka, Humira 40 mg varannan vecka eller placebo från vecka 12 till vecka 35). Patienter som hade randomiserats till placebo i period A fick Humira 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 Humira 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 Humira i period A in i period B till 1 av 3 behandlingsgrupper (Humira 40 mg varje vecka, Humira 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 Humira 40 mg administrerades varje vecka. Den genomsnittliga exponeringen för alla adalimumab-populationer var 762 dagar. Under alla 3 studier använde patienter topikala antiseptiska medel dagligen.

Kliniskt svar

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

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

Tabell 12: Effektresultat vid 12 veckor, HS-studie I och II

	HS-studie I		**HS-studie II**	
	Placebo	**Humira 40 mg varje vecka**	**Placebo**	**Humira 40 mg varje vecka**
Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	wordN = 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, Humira jämfört med placebo [a] Hos alla randomiserade patienter [b] Hos patienter med en baslinje för HS-relaterad hudsmärta som var ≥ 3 baserat på den numeriska graderingsskalan (Numeric Rating Scale) 0-10; 0 = ingen hudsmärta, 10 = värsta tänkbara hudsmärta				

Behandling med Humira 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 Humira-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 Humira 40 mg varje vecka vid vecka 12, uppnådde fler patienter HiSCR vid vecka 36 om behandling med Humira varje vecka fortsatte jämfört med patienter vars dosering reducerades till varannan vecka eller hos patienter där behandlingen avbröts (se tabell 13).

Tabell 13: Andel patienter[a] som uppnått HiSCR[b] vid vecka 24 och 36 efter ändrad behandling från Humira varje vecka vid vecka 12

	Placebo (avbruten behandling) N = 73	Humira 40 mg varannan vecka N = 70	Humira 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 Humira 40 mg varje vecka efter 12 veckors behandling [b] Patienter som uppfyllt protokollspecifika kriterier för uteblivet svar eller inte uppvisat någon förbättring var tvunga att uteslutas från studien och räknades som icke-responders.			

Hos patienter som delvis svarat vid vecka 12, och som behandlats kontinuerligt med Humira varje vecka, var HiSCR 68,3 % vid vecka 48 och 65,1 % vid vecka 96. Långtidsbehandling med Humira 40 mg varje vecka i 96 veckor visade inga nya säkerhetsrisker.

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

Crohns sjukdom

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

Induktion av klinisk remission (definierad som CDAI < 150) utvärderades i två studier, CD-studie I (CLASSIC I) och CD-studie II (GAIN). I CD-studie I randomiserades 299 TNF-antagonist naiva patienter till en av fyra behandlingsgrupper; placebo vid vecka 0 och 2, 160 mg Humira 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 Humira vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2 eller placebo vid veckorna 0 och 2. De primära patienter som inte svarade primärt uteslöts från studierna och därför utvärderades dessa patienter inte ytterligare.

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

CD-studie I och CD-studie II induktion av remission och behandlingssvar visas i tabell 14.

Tabell 14
Induktion av klinisk remission och svar
(% av patienter)

	CD-studie I: Infliximab naiva patienter			**CD-studie II: Infliximab erfarna patienter**	
	Placebo N = 74	**Humira 80/40 mg N = 75**	**Humira 160/80 mg N = 76**	**Placebo N = 166**	**Humira 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 Humira jämfört med placebo
* p<0,001
** p<0,01

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

Vid vecka 4 i CD-studie III hade 58% (499/854) av patienterna svarat kliniskt och utvärderades i den primära analysen. Av de som hade svarat kliniskt vid vecka 4 hade 48% tidigare exponerats för annan TNF-antagonist. Upprätthållande av remission och svarsfrekvenser visas i tabell 15. Resultat avseende klinisk remission var relativt konstant oberoende av tidigare TNF antagonistexponering.

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

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

	Placebo	**40 mg Humira varannan vecka**	**40 mg Humira varje vecka**
Vecka 26	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Klinisk remission	17%	40%*	47%*
Kliniskt svar (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patienter i steroid-fri remission i >=90 dagar[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Vecka 56	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Klinisk remission	12%	36%*	41%*
Kliniskt svar (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patienter i steroidfri remission i >=90 dagar[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p<0,001 för Humira jämfört med placebo i parvisa jämförelser av propotioner
** p<0,02 för Humira jämfört med placebo i parvisa jämförelser av propotioner
[a] Av de som fick kortikosteroider vid baslinje

Av de patienter som inte hade svarat vid vecka 4, hade 43% av patienterna som fick underhållsbehandling svarat vid vecka 12 jämfört med 30% av placebobehandlade patienter. Dessa resultat talar för att vissa patienter som inte har svarat vid vecka 4 kan ha nytta av fortsatt underhållsbehandling till och med vecka 12. Behandling som fortsätter efter vecka 12 resulterade inte in någon märkbar förhöjd svarsfrekvens (se avsnitt 4.2).

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

Livskvalitet

I CD-studie I och II, uppnåddes statistiskt signifikant förbättring i totalpoäng i det sjukdomsspecifika frågeformuläret för inflammatoriska tarmsjukdomar (IBDQ) vid vecka 4 hos patienter som randomiserats till Humira 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 Humira 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 Humira vecka 0 följt av 80 mg vecka 2 eller 80 mg vecka 0 följt av 40 mg vecka 2. Efter vecka 2 fick patienterna i de två grupperna med adalimumab 40 mg varannan vecka. Klinisk remission (definierad som ”Mayo score” ≤2 utan någon subscore>1) bedömdes vecka 8.

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

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

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

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

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

Klinisk remission med ”Mayo score” ≤ 2 utan någon subscore > 1;
Kliniskt svar minskas från baslinjen vid ”Mayo score” ≥3 och ≥30% inklusive en minskning i ”rectal bleeding subscore ” [RBS] ≥1 eller en absolut RBS av 0 eller 1;
*p<0,05 för Humira *vs.* placebo parvis jämförelse av andelar
**p<0,001 för Humira *vs.* placebo parvis jämförelse av andelar
[a] Av dem som fick kortikosteroider vid baslinjen

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

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

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

Sjukhusinläggningsfrekvens

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

Livskvalitet

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

Uveit

Humiras 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 Humira som en startdos på 80 mg följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen. Samtidig behandling med ett icke-biologiskt immunosuppressivt läkemedel i stabila doser var tillåtet.

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

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

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

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

Klinisk respons

Resultaten från båda studierna demonstrerade en statistiskt signifikant minskning av risken för behandlingssvikt hos patienter som behandlats med Humira jämfört med patienter som fått placebo (se tabell 17). Båda studierna demonstrerade en tidig och bibehållen effekt av Humira med avseende på frekvens av behandlingssvikt jämfört med placebo (se figur 1).

Tabell 17
Tid till behandlingssvikt i studierna UV I och UV II

Analys **Behandling**	**N**	**Behandlingssvikt N(%)**	**Tid till behandlingssvikt i median (månader)**	**HR[a]**	**CI 95% för HR[a]**	***P*-värde[b]**
Tid till behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 i studie UV I						
Primär analys (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Tid till behandlingssvikt vid eller efter vecka 2 i studie UV II						
Primär analys (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39, 0,84	0,004

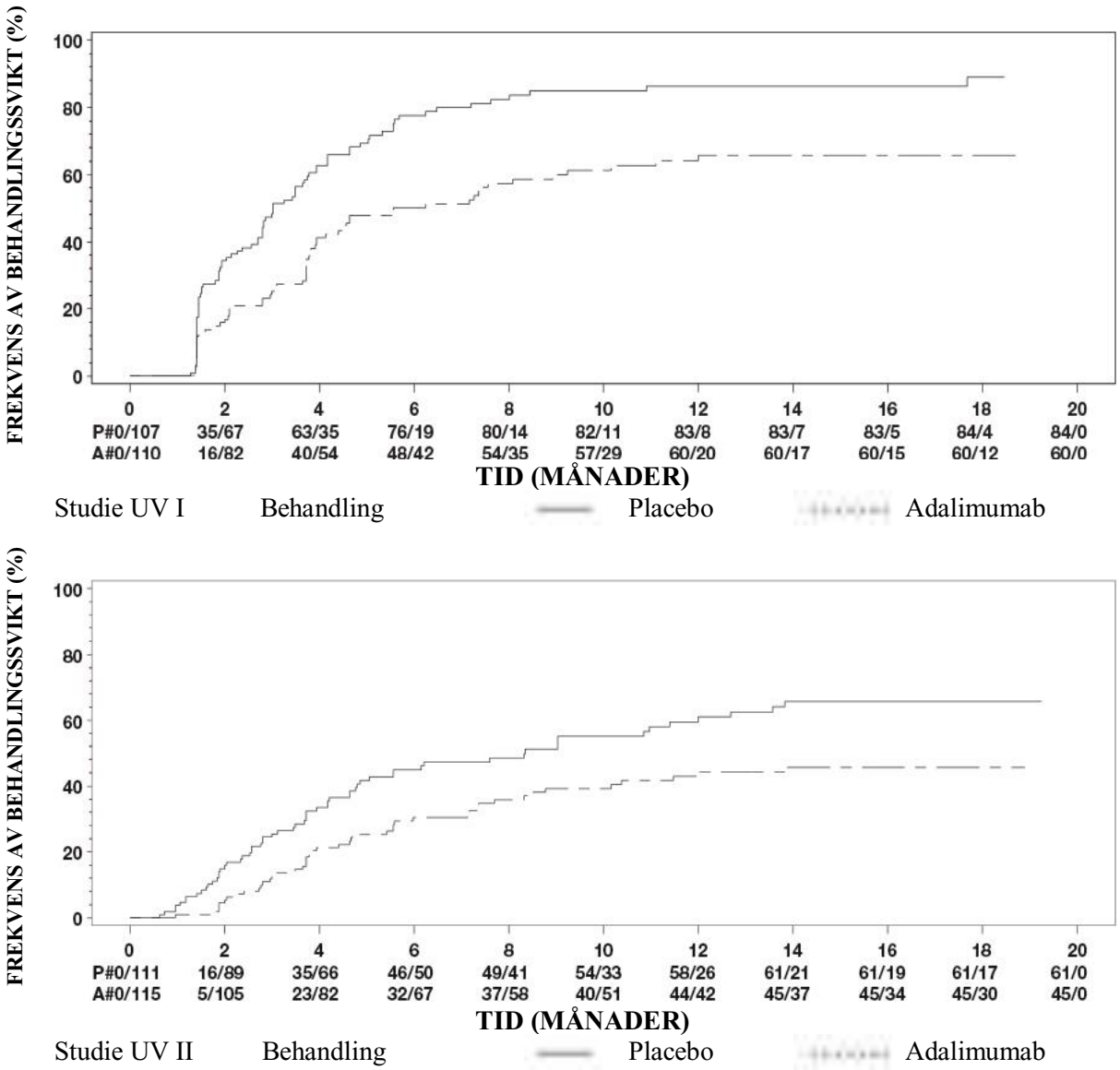
OBS: Behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I), eller vid eller efter vecka 2 (studie UV II) räknades som en incident. Bortfall på grund av andra skäl än behandlingssvikt censurerades vid tidpunkten då bortfallet skedde.

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

[b] Dubbelsidigt *P*-värde från log rank test.

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

Figur 1. Kaplan-Meier-kurvor som summerar tid till behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I) eller vecka 2 (studie UV II)



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

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

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

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

Livskvalitet

Patientrapporterade utfall med avseende på synrelaterade funktioner mättes i båda kliniska studierna, med hjälp av NEI VFQ-25. Humira 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 Humira 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.

Patienter i reumatoid artrit studie I, II och III testades vid ett flertal tidpunkter för anti-adalimumab antikroppar under perioden 6 till 12 månader. I de pivotala studierna identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 5,5% (58/1053) av adalimumab-behandlade patienter i jämförelse med 0,5% (2/370) för placebo. Hos patienter som inte samtidigt gavs metotrexat var incidensen 12,4% i jämförelse med 0,6% då adalimumab användes som tillägg till metotrexat.

Hos patienter med Crohns sjukdom och som behandlats med adalimumab, identifierades anti-adalimumab antikroppar i 7/269 patienter (2,6%) och hos 19/487 patienter (3,9%) med ulcerös kolit.

Hos vuxna patienter med psoriasis som behandlades med adalimumab som monoterapi, så identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 77/920 personer (8,4%).

Hos vuxna patienter med plackpsoriasis som stod på långtidsbehandling med enbart adalimumab som monoterapi och som deltog i en utsättnings- och återbehandlingsstudie, var förekomsten av antikroppar mot adalimumab efter återbehandling (11 av 482 patienter, 2,3%) liknande den som sågs innan utsättandet (11 av 590 patienter, 1,9%).

Hos patienter med måttlig till svår hidradenitis suppurativa identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 10/99 patienter (10,1%) som behandlats med adalimumab.

Hos pediatriska patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom utvecklades anti-adalimumab antikroppar hos 3,3% av patienter som behandlats med adalimumab.

Hos vuxna patienter med icke-infektiös uveit identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 4,8 % (12/249) av patienter som behandlats med adalimumab.

Hos pediatriska patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit var frekvensen av utveckling av anti-adalimumab antikroppar 3 % hos patienter som fick adalimumab.

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

Pediatrisk population

Ungdomar med hidradenitis suppurativa

Det finns inga kliniska studier med Humira 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).

Pediatriska patienter med Crohns sjukdom

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

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

Vid vecka 4 randomiserades patienterna 1:1 baserat på sin kroppsvikt vid denna tidpunkt till underhållsbehandling, antingen i lågdos eller standarddos, som visas i tabell 18.

Tabell 18
Underhållsbehandling

Patientvikt	**Lågdos**	**Standarddos**
<40 kg	10 mg varannan vecka	20 mg varannan vecka
≥40 kg	20 mg varannan vecka	40 mg varannan vecka

Effektresultat

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

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

Tabell 19 Pediatrisk CD studie PCDAI Klinisk remission och svar			
	Standarddos 40/20 mg varannan vecka N = 93	**Lågdos 20/10 mg varannan vecka N = 95**	**P värde***
Vecka 26			
Klinisk remission	38,7%	28,4%	0,075
Kliniskt svar	59,1%	48,4%	0,073
Vecka 52			
Klinisk remission	33,3%	23,2%	0,100
Kliniskt svar	41,9%	28,4%	0,038
* p värde för standarddos jämfört med lågdos.			

Tabell 20 Pediatrisk CD studie Diskontinuering av kortikosteroider eller immunomodulerare och fistelremission			
	Standarddos 40/20 mg varannan vecka	**Lågdos 20/10 mg varannan vecka**	**P värde[1]**
Diskontinuering kortikosteroider	**N= 33**	**N=38**	
Vecka 26	84,8%	65,8%	0,066
Vecka 52	69,7%	60,5%	0,420
Diskontinuering av immunomodulerare[2]	**N=60**	**N=57**	
Vecka 52	30,0%	29,8%	0,983
Fistelremission[3]	**N=15**	**N=21**	
Vecka 26	46,7%	38,1%	0,608
Vecka 52	40,0%	23,8%	0,303

[1] p värde för standarddos jämfört med lågdos.

[2] Immunosupprimerande behandling kunde endast avbrytas vid eller efter vecka 26 av prövaren om patienten ej nådde kriteriet för klinisk respons.

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

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

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

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

Pediatriska patienter med ulcerös kolit

Säkerhet och effekt för Humira utvärderades i en randomiserad, dubbelblind multicenterstudie på 93 pediatriska patienter från 5 till 17 års ålder med måttlig till svår ulcerös kolit (”Mayo score” 6 till 12 med subscore för endoskopi på 2 till 3 poäng, bekräftat med centralt avläst endoskopi) som hade ett otillräckligt svar på eller inte tolererade konventionell behandling. Cirka 16 % av patienterna i studien

hade sviktat på tidigare anti-TNF-behandling. Patienter som fick kortikosteroider vid inskrivningen i studien tilläts trappa ned behandlingen med kortikosteroider efter vecka 4.

Under induktionsperioden för studien randomiserades 77 patienter i förhållandet 3:2 till dubbelblind behandling med Humira 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 Humira 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 Humira i en dos på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka , eller en underhållsdos på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka . Före en ändring av studiedesignen randomiserades ytterligare 12 patienter som uppvisade kliniskt svar enligt PMS till att få placebo, men de ingick inte i den konfirmerande analysen av effekt.

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

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

Effektresultat

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

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

Tabell 21: Klinisk remission enligt PMS vid 8 veckor

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

[a] Humira 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1 och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2
[b] Humira 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 Humira 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 uppfyllt endpoint

Vid vecka 52 bedömdes klinisk remission enligt FMS hos vecka 8-responders, kliniskt svar enligt FMS (definierat som en minskning av ”Mayo score” ≥ 3 poäng och ≥ 30 % från baslinjen) hos

vecka 8-responders, slemhinneläkning (definierat som ”Mayo subscore” för endoskopi ≤ 1) hos vecka 8-responders, klinisk remission enligt FMS hos vecka 8-remittenter, och andelen patienter med kortikosteroidfri remission enligt FMS hos vecka 8-responders hos patienter som fick Humira vid de dubbelblinda maximala underhållsdoserna på 40 mg varannan vecka (0,6 mg/kg) och maximalt 40 mg varje vecka (0,6 mg/kg) (tabell 22).

Tabell 22: Effektresultat vid 52 veckor

	Humira[a] Maximalt 40 mg varannan vecka N = 31	**Humira[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] Humira 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka [b] Humira 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka [c] Hos patienter som fick samtidig behandling med kortikosteroider vid baslinjen Obs: Patienter med saknade värden vecka 52 eller som randomiserades till att få åter-induktions- eller underhållsbehandling ansågs vara icke-responders för vecka 52-endpoints		

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

Tabell 23: Utforskande endpoint-resultat enligt PUCAI

	Vecka 8	
	Humira[a] Maximalt 160 mg vecka 0/placebo vecka 1 N = 30	**Humira[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	
	Humira[d] Maximalt 40 mg varannan vecka N = 31	**Humira[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] Humira 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1 och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 [b] Humira 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 Humira 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2
[d] Humira 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka
[e] Humira 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 Humira-behandlade patienterna som fick åter-induktionsbehandling under underhållsperioden, hade 2/6 (33 %) uppnått kliniskt svar enligt FMS vecka 52.

Livskvalitet

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

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

Pediatriska patienter med uveit

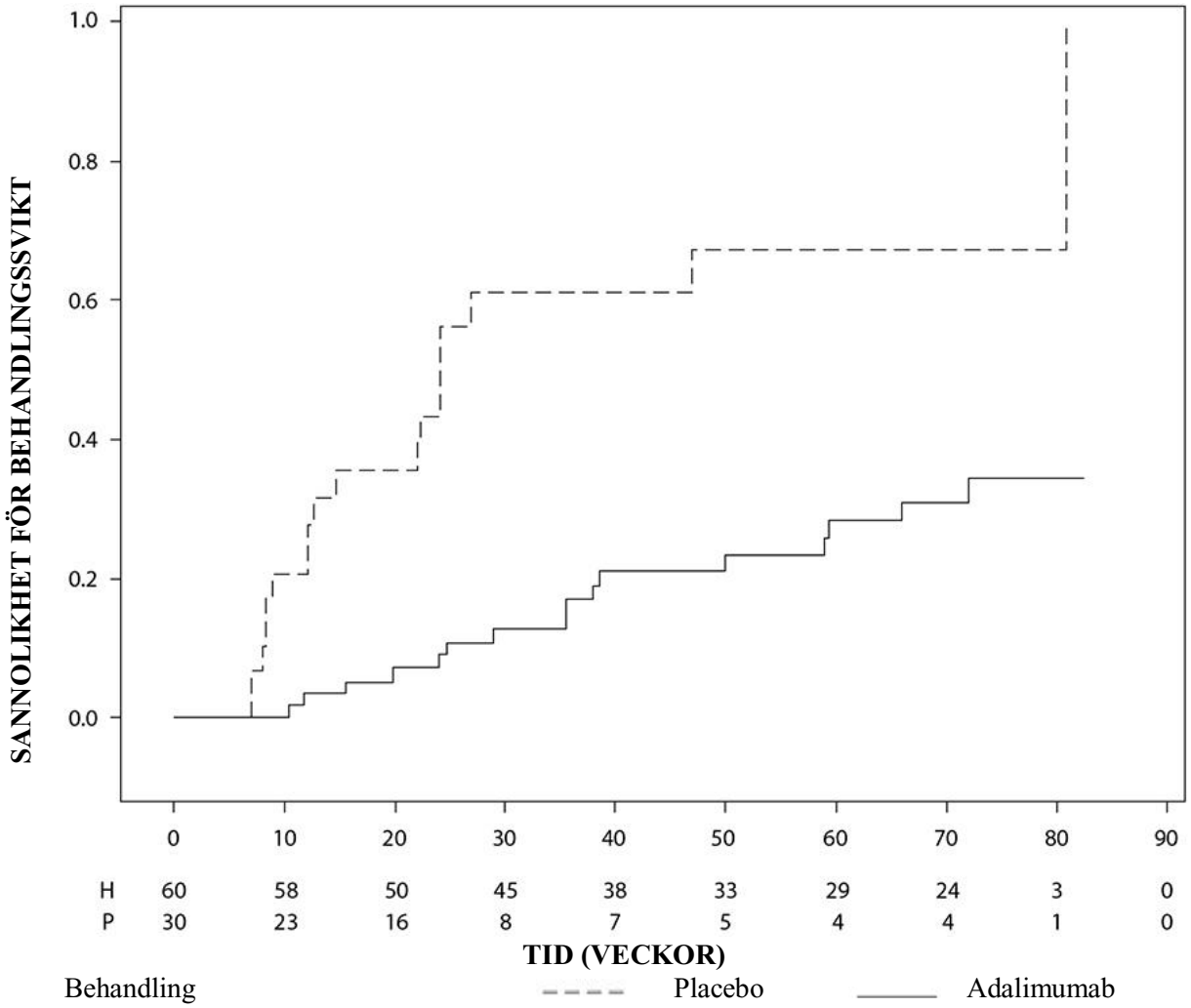
Humiras säkerhet och effekt utvärderades i en randomiserad, dubbelmaskerad, kontrollerad studie med 90 pediatriska patienter från 2 till < 18 års ålder med aktiv JIA-associerad icke-infektiös främre uveit och som inte svarat på minst 12 veckors behandling med metotrexat. Patienterna fick antingen placebo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

Den primära endpointen var ”tid till behandlingssvikt”. Kriterierna för behandlingssvikt var försämring eller fortsatt oförbättrad okulär inflammation, delvis förbättring med utveckling av bibehållen okulär komorbiditet eller försämring av okulär komorbiditet, ej tillåten användning av 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 pediatrisk uveit



OBS: P = Placebo (antal i riskzonen); H = HUMIRA (antal i riskzonen).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption och distribution

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

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

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

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

Adalimumabexponeringen hos ungdomar med HS predikterades med hjälp av populationsbaserad farmakokinetisk modellering och simulering baserad på farmakokinetik hos andra pediatriska patienter över flera indikationer (pediatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artrit, pediatrisk Crohns sjukdom och entesitrelaterad artrit). Den rekommenderade doseringen för ungdomar med HS är 40 mg varannan vecka. Eftersom exponeringen för adalimumab kan påverkas av kroppsvikten, kan ungdomar med en högre kroppsvikt och otillräckligt behandlingssvar dra nytta av att få den rekommenderade vuxendosen på 40 mg varje vecka.
Hos patienter med Crohns sjukdom ger laddningsdosen 80 mg Humira vid vecka 0 följt av 40 mg Humira vecka 2 dalkoncentrationer av serum adalimumab på ungefär 5,5 µg/ml under induktionsperioden. En laddningsdos av 160 mg Humira vid vecka 0 följt av 80 mg Humira vecka 2 ger dalkoncentrationer av adalimumab i serum på ungefär 12 µg/ml under induktionsperioden. Ett medelvärde för dalkoncentrationen vid steady state på ungefär 7 µg/ml sågs hos patienter med Crohns sjukdom som fick en underhållsdos av 40 mg Humira varannan vecka.

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

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

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

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

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

Adalimumabexponeringen hos pediatriska patienter med uveit predikterades med hjälp av populationsbaserad farmakokinetisk modellering och simulering, baserad på farmakokinetik hos andra pediatriska patienter över flera indikationer (pediatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artrit, pediatrisk Crohns sjukdom och entesitrelaterad artrit). Inga kliniska exponeringsdata finns tillgängliga för

användning av en laddningsdos hos barn < 6 år. Den predikterade exponeringen tyder på att utan metotrexat kan en laddningsdos leda till initialt förhöjd systemisk exponering.

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

Exponerings-responsförhållande hos pediatriska patienter

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

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

Eliminering

Populationsbaserade farmakokinetiska analyser med data från mer än 1300 RA patienter visade en tendens till högre synbar clearence med ökande kroppsvikt. Efter justering för viktskillnader, verkade skillnader i kön och ålder ha minimal effekt på adalimumabs clearence. Serumnivåerna av fritt adalimumab (inte bundet till anti-adalimumab antikroppar, AAA) observerades vara lägre hos patienter med mätbara AAA.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Humira har inte studerats hos denna patientpopulation.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

En Humira förfylld spruta eller förfylld injektionspenna kan förvaras vid rumstemperatur upp till högst 25°C under en period upp till 14 dagar. Sprutan eller injektionspennan måste skyddas från ljus och kasseras om den ej används inom 14-dagarsperioden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Humira 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Humira 80 mg injektionsvätska i förfylld spruta (typ I glas) med en kolv (bromobutyl gummi) och en nål med nålskydd (termoplastisk elastomer) för engångsbruk.

Förpackningar:
- 1 förfylld spruta (0,8 ml steril lösning) med 1 spritsudd i ett blister.

Humira 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Humira 80 mg lösning för injektion i engångsförfylld injektionspenna för patientanvändning, innehållande en förfylld spruta. Sprutan inuti pennan är tillverkad av typ I glas med en kolv (bromobutyl gummi) och en nål med nålskydd (termoplastisk elastomer).

Förpackningar:
- 1 förfylld injektionspenna (0,8 ml steril lösning) med 2 spritsuddar i ett blister.
- 3 förfyllda injektionspennor (0,8 ml steril lösning) med 4 spritsuddar i ett blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningstyper och 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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Humira 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
EU/1/03/256/020

Humira 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
EU/1/03/256/021
EU/1/03/256/027

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 8 September 2003
Datum för senaste förnyade godkännandet: 8 September 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

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

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

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

AbbVie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
USA

och

AbbVie Biotechnology Ltd.
Road No. 2, Km. 59.2
Barceloneta
Puerto Rico 00617
USA

och

Lonza Biologics Tuas PTE Ltd
35 Tuas South Ave 6
Singapore 637377

och

AbbVie Operations Singapore PTE Ltd
23 Tuas South Avenue 6
Singapore 637022

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

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 som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

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

- **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

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

- **Ytterliga riskminimeringsåtgärder**

Patientkortet (vuxen och barn) innehåller följande nyckelelement

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

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Humira 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
adalimumab

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

En 0,2 ml förfylld spruta innehåller 20 mg adalimumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: mannitol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedel för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektionsvätska
2 förfyllda sprutor
2 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

För användning till barn

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Läs bipacksedel för alternativa förvaringsanvisningar.

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)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/256/022

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Humira 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BRICKTEXT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Humira 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
adalimumab

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie (logga)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

För förvaringsanvisningar, läs bipacksedel.

Endast för engångsbruk.

För användning till barn

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

SPRUTETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Humira 20 mg injektionsvätska
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

20 mg/0,2 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

En 0,8 ml injektionsflaska innehåller 40 mg adalimumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: mannitol, citronsyramonohydrat, natriumcitrat, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedel för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektionsvätska
Innehåller 2 kartonger enbart för engångsadministration

Varje kartong innehåller:
1 injektionsflaska
1 steril injektionsspruta
1 steril nål
1 steril flaskadaptor
2 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

För användning till barn

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvara flaskan 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)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/256/001

13. BATCH NUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Humira 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Humira 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: mannitol, citronsyramonohydrat, natriumcitrat, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedel för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektionsvätska
1 injektionsflaska
1 steril injektionsspruta
1 steril nål
1 steril flaskadaptor
2 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

För användning till barn

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvara flaskan 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)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/256/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Humira 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

FLASKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

40 mg/0,8 ml

6. ÖVRIGT

Endast för engångsbruk

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Humira 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: mannitol, citronsyramonohydrat, natriumcitrat, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedel för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektionsvätska
1 förfylld spruta
1 spritsudd

2 förfyllda sprutor
2 spritsuddar

4 förfyllda sprutor
4 spritsuddar

6 förfyllda sprutor
6 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Läs bipacksedel för alternativa förvaringsanvisningar.

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)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/256/002
EU/1/03/256/003
EU/1/03/256/004
EU/1/03/256/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Humira 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BRICKTEXT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Humira 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
adalimumab

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie (logga)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

För förvaringsanvisningar, läs bipacksedel.

Endast för engångsbruk.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

SPRUTETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Humira 40 mg injektionsvätska
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

40 mg/0,8 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN ELLER, DÄR SÅDAN SAKNAS, DIREKT PÅ LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Humira 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
adalimumab

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: mannitol, citronsyramonohydrat, natriumcitrat, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedel för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektionsvätska
1 förfylld spruta
1 spritsudd

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Med stickskydd.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Läs bipacksedel för alternativa förvaringsanvisningar.
Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/256/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Humira 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 TRYCKFÖRPACKNINGAR ELLER STRIPS

BRICKTEXT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Humira 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
adalimumab

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie (logga)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

För förvaringsanvisningar, läs bipacksedel.

Endast för engångsbruk.

Med stickskydd.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

SPRUTETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Humira 40 mg injektionsvätska
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

40 mg/0,8 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Humira 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: mannitol, citronsyramonohydrat, natriumcitrat, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedel för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektionsvätska
1 förfylld injektionspenna
2 spritsuddar

2 förfyllda injektionspennor
2 spritsuddar

4 förfyllda injektionspennor
4 spritsuddar

6 förfyllda injektionspennor
6 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Läs bipacksedel för alternativa förvaringsanvisningar.

Förvara den förfyllda injektionspennan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/256/007
EU/1/03/256/008
EU/1/03/256/009
EU/1/03/256/010

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Humira 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 TRYCKFÖRPACKNINGAR ELLER STRIPS

BRICKTEXT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Humira 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
adalimumab

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie (logga)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

För förvaringsanvisningar, läs bipacksedel.

Endast för engångsbruk.

UPPGIFTER SOM MINST SKA FINNAS PÅ INRE FÖRPACKNINGAR

ETIKETT PÅ FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGVÄG

Humira 40 mg injektionvätska
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

40 mg/0,8 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Humira 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
adalimumab

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: mannitol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedel för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektionsvätska
1 förfylld spruta
1 spritsudd

2 förfyllda sprutor
2 spritsuddar

4 förfyllda sprutor
4 spritsuddar

6 förfyllda sprutor
6 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Läs bipacksedel för alternativa förvaringsanvisningar.

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)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/256/012
EU/1/03/256/013
EU/1/03/256/014
EU/1/03/256/015

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Humira 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BRICKTEXT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Humira 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
adalimumab

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie (logga)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

För förvaringsanvisningar, läs bipacksedel.

Endast för engångsbruk.

40 mg/0,4 ml

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

SPRUTETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Humira 40 mg injektionsvätska
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

40 mg/0,4 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Humira 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
adalimumab

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: mannitol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedel för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektionsvätska
1 förfylld injektionspenna
2 spritsuddar

2 förfyllda injektionspennor
2 spritsuddar

4 förfyllda injektionspennor
4 spritsuddar

6 förfyllda injektionspennor
6 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Läs bipacksedel för alternativa förvaringsanvisningar.

Förvara den förfyllda injektionspennan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/256/016
EU/1/03/256/017
EU/1/03/256/018
EU/1/03/256/019

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Humira 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 TRYCKFÖRPACKNINGAR ELLER STRIPS

BRICKTEXT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Humira 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
adalimumab

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie (logga)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

För förvaringsanvisningar, läs bipacksedel.

Endast för engångsbruk.

40 mg/0,4 ml

UPPGIFTER SOM MINST SKA FINNAS PÅ INRE FÖRPACKNINGAR

ETIKETT PÅ FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGVÄG

Humira 40 mg injektionsvätska
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

40 mg/0,4 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Humira 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
adalimumab

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: mannitol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedel för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektionsvätska
1 förfylld spruta
1 spritsudd

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Läs bipacksedel för alternativa förvaringsanvisningar.

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)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/256/020

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Humira 80 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BRICKTEXT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Humira 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
adalimumab

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie (logga)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

För förvaringsanvisningar, läs bipacksedel.

Endast för engångsbruk.

UPPGIFTER SOM MINST SKA FINNAS PÅ INRE FÖRPACKNINGAR

SPRUTETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGVÄG

Humira 80 mg injektionsvätska
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

80 mg/0,8 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Humira 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
adalimumab

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen: mannitol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedel för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektionsvätska
1 förfylld injektionspenna
2 spritsuddar

3 förfyllda injektionspennor
4 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Läs bipacksedel för alternativa förvaringsanvisningar.

Förvara den förfyllda injektionspennan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/256/021
EU/1/03/256/027

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Humira 80 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BRICKTEXT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Humira 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
adalimumab

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie (logga)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

För förvaringsanvisningar, läs bipacksedel.

Endast för engångsbruk.

UPPGIFTER SOM MINST SKA FINNAS PÅ INRE FÖRPACKNINGAR

ETIKETT PÅ FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGVÄG

Humira 80 mg injektionsvätska
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

80 mg/0,8 ml

6. ÖVRIGT

KOM I HÅG KLISTERETIKETTER (inkluderade i förpackningen)

Humira

För att lättare komma ihåg datumet för nästa dos, markera i almanackan med de medföljande klisteretiketterna.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Humira 20 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 Humira ges till ditt barn och under behandling med Humira. Behåll detta **Patientkort**.
- 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 ävenev entuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

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

1. Vad Humira är och vad det används för

Humira innehåller den aktiva substansen adalimumab.

Humira 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 Humira, adalimumab, är en monoklonal antikropp från människa. Monoklonala antikroppar är proteiner som fäster vid ett specifikt mål.

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

Humira 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 Humira för att behandla sin polyartikulär juvenil idiopatisk artrit.

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

Entesitrelaterad artrit

Entesitrelaterad artrit är en inflammatorisk sjukdom i senorna och de platser där lederna fäster på benet.

Humira 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 Humira för att behandla sin entesitrelaterad 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.

Humira används för att behandla svår 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.

Humira 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 Humira för att minska tecken och symtom på sjukdomen.

Barn och ungdomar med uveit

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

Humira 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). Humira fungerar genom att minska denna inflammation.

Ditt barn kanske först får andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt, kommer ditt barn att få Humira för att minska tecken och symtom på sjukdomen.

2. Vad du behöver veta innan ditt barn använder Humira

Använd inte Humira

- 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 Humira används.

Allergiska reaktioner

- Om ditt barn får allergiska reaktioner med symtom såsom trånghetskänsla i bröstet, väsande andning, yrsel, svullnad eller utslag, ska du sluta injicera Humira 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 Humira. Om du är osäker, kontakta läkare.

- Ditt barn kanske lättare får infektioner medan han/hon får behandling med Humira. 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
    - allvarlig infektion i blodet (sepsis)

  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 Humira.

- 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 Humira. 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 Humira, kommer läkaren att undersöka ditt barn för tecken och symtom på tuberkulos innan behandling med Humira 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 Humira.
    - Tuberkulos kan utvecklas under behandling även om ditt barn har fått förebyggande behandling mot tuberkulos.

- Om symtom på tuberkulos (t.ex. ihållande hosta, viktminskning, apati, lätt feber), eller om någon annan infektion uppkommer under eller efter behandlingen, måste du genast berätta detta för läkare.

Hepatit B

- 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.
    - Läkare bör testa ditt barn för Hepatit B. Humira 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 Humira. Läkare kan råda att tillfälligt sluta använda Humira.

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 din läkare att göra en bedömning om han/hon kan få eller ska fortsätta behandlas med Humira. 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.

Vaccinationer

- Vissa vacciner kan orsaka infektioner och ska inte ges under behandlingen med Humira.

    - Kontrollera med läkare innan ditt barn vaccineras.
    - Det rekommenderas att barn, om möjligt, vaccineras enligt gällande riktlinjer för allmän vaccination före behandling med Humira påbörjas.
    - Om du har fått Humira 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 om att du använde Humira under din graviditet så att de kan bestämma när ditt nyfödda barn ska vaccineras.

Hjärtsvikt

- Om ditt barn har mild hjärtsvikt och behandlas med Humira, måste hans/hennes hjärtproblem övervakas noggrant av läkare. Det är viktigt att tala om för läkaren om ditt barn har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma. 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 Humira.

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. Din läkare kan då besluta att behandlingen ska avbrytas. Om ditt barn får feber som inte går ner, får blåmärken eller blöder lätt eller ser mycket blek ut, ring läkare omedelbart.

Cancer

- Mycket sällsynta fall av vissa cancertyper har förekommit hos barn och vuxna som behandlas med Humira 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 Humira 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 Humira. Vissa av dessa patienter behandlades också med azatioprin eller 6-merkaptopurin.
    - Berätta för läkare om ditt barn tar azatioprin eller 6-merkaptopurin tillsammans med Humira.
    - Fall av icke-melanom hudcancer har förekommit hos patienter som behandlas med Humira.
    - 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 Humira ge ett lupusliknande syndrom. Kontakta läkare om symtom som ihållande, oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet uppstår.

Andra läkemedel och Humira

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

Ditt barn ska inte använda Humira tillsammans med läkemedel som innehåller de följande aktiva substanserna på grund av den ökade risken för allvarliga infektioner:
- anakinra
- abatacept.

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

Om du har frågor, vänligen kontakta din läkare.

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 Humira.
- Om ditt barn är gravid, tror sig vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga hennes läkare innan hon använder detta läkemedel.
- Humira ska endast användas under graviditet om det behövs.
- Enligt en graviditetsstudie fanns ingen ökad risk för fosterskador när mamman hade fått Humira under graviditeten jämfört med mammor med samma sjukdom som inte använt Humira.
- Humira kan användas under amning.
- Om ditt barn får Humira 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 Humira under sin graviditet innan det nyfödda barnet ska vaccineras. För mer information om vacciner se avsnittet ”Varningar och försiktighet”.

Körförmåga och användning av maskiner

Humira 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 Humira används.

3. Hur du använder Humira

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

De rekommenderade doserna av Humira för varje godkänt användningsområde visas i tabellen nedan. Läkaren kan förskriva en annan styrka av Humira om ditt barn behöver en annan dosering.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Barn, ungdomar och vuxna från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Ej tillämpbart
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger från 10 kg upp till 30 kg	20 mg varannan vecka	Ej tillämpbart

Entesitrelaterad artrit		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Barn, ungdomar och vuxna från 6 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Ej tillämpbart
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger från 15 kg upp till 30 kg	20 mg varannan vecka	Ej tillämpbart

Barn och ungdomar med plackpsoriasis		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Barn och ungdomar 4–17 år som väger 30 kg eller mer	Startdos på 40 mg, följt av 40 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Ej tillämpbart
Barn och ungdomar 4–17 år som väger från 15 kg upp till 30 kg	Startdos på 20 mg, följt av 20 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.	Ej tillämpbart

Barn och ungdomar med Crohns sjukdom		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Barn och ungdomar 6–17 år som väger 40 kg eller mer	Startdos på 80 mg, följt av 40 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs, kan ditt barns läkare förskriva en startdos på 160 mg, följt av 80 mg två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Ditt barns läkare kan öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka
Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg	Startdos på 40 mg, följt av 20 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs, kan ditt barns läkare förskriva en startdos på 80 mg, följt av 40 mg två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.	Ditt barns läkare kan öka doseringen till 20 mg varje vecka

Barn och ungdomar med uveit		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger mindre än 30 kg	20 mg varannan vecka	Läkaren kan ordinera en startdos på 40 mg som ges en vecka före starten av den vanliga dosen på 20 mg varannan vecka. Humira rekommenderas användas tillsammans med metotrexat.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Läkaren kan ordinera en startdos på 80 mg som ges en vecka före starten av den vanliga dosen på 40 mg varannan vecka. Humira rekommenderas användas tillsammans med metotrexat.

Hur Humira ges

Humira ges via en injektion under huden (via subkutan injektion).

Detaljerade instruktioner för hur du injicerar Humira finns i avsnitt 7 ”Att injicera Humira”.

Om du har använt mer Humira än du borde

Om du råkar injicera Humira oftare än läkare eller apotekspersonal har ordinerat, kontakta läkare eller apotekspersonal och berätta för dem att ditt barn har tagit för mycket. Ta alltid med dig den yttre kartongen, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Humira

Om du glömmer bort att ge ditt barn en injektion, ska du ge en dos av Humira 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 Humira

Beslutet att sluta använda Humira ska diskuteras med läkare. Ditt barns symtom kan återkomma om han/hon slutar använda Humira.

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 Humira-injektionen.

Tala omedelbart om för läkare om du märker något av följande

- allvarliga utslag, nässelutslag eller andra tecken på allergisk reaktion
- svullet ansikte, svullna händer, fötter

- ansträngd andning, svårt att svälja
- andnöd vid ansträngning eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar

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

Symtomen som beskrivs ovan kan vara tecken på biverkningar som beskrivs nedan och som har observerats vid användning av Humira.

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

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

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

- allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning och influensa)
- infektioner i tarmarna (inklusive gastroenterit)
- hudinfektioner (inklusive cellulit och bältros)
- öroninfektioner
- muninfektioner (inklusive tandinfektioner och herpes på läpparna)
- infektioner i könsorganen
- urinvägsinfektioner
- svampinfektioner
- ledinfektioner
- godartade tumörer
- hudcancer
- allergiska reaktioner (inklusive säsongsallergi)
- uttorkning
- humörsvängningar (inklusive depression)
- oro
- problem att sova
- känselstörningar såsom stickningar, myrkrypningar eller domning
- migrän
- nervrotskompression (inklusive smärta i korsryggen och bensmärta)
- synstörningar
- ögoninflammation
- inflammation i ögonlocket och ögonsvullnad
- yrsel
- känsla av att hjärtat slår snabbt

- högt blodtryck
- rodnad
- blödning (blodansamling utanför blodkärlen)
- hosta
- astma
- andfåddhet
- blödning i magtarmkanalen
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppblåsthet, halsbränna)
- magsyre-reflux (sura uppstötningar)
- torra ögon och torr mun
- klåda
- kliande utslag
- blåmärken
- hudinflammation (såsom eksem)
- sköra finger- och tånaglar
- ökad svettning
- håravfall
- nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis
- muskelspasmer
- blod i urinen
- njurproblem
- bröstsmärta
- ödem (vätskeansamling)
- feber
- sänkt antal blodplättar (trombocyter) vilket ökar risken för blödning eller blåmärken
- försämrad läkning

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

- opportunistiska infektioner (vilket inkluderar tuberkulos och andra infektioner som kan uppstå då motståndet mot sjukdomarna är sänkt)
- neurologiska infektioner (inklusive hjärnhinneinflammation orsakad av virus)
- ögoninfektioner
- bakterieinfektioner
- divertikulit (inflammation och infektion av tjocktarmen)
- cancer
- cancer som påverkar lymfsystemet
- melanom
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (oftast som sarkoidos)
- vaskulit (inflammation i blodkärlen)
- skakningar
- neuropati (nervsjukdom)
- stroke (slaganfall)
- hörselbortfall, ringande öron
- känsla av att hjärtat slår oregelbundet såsom ett missat hjärtslag
- hjärtproblem som kan orsaka andfåddhet eller svullna fötter
- hjärtinfarkt
- ett bråck i den stora artärväggen, inflammation och koagel i en ven, blockering av ett blodkärl
- lungsjukdom som ger andfåddhet (inklusive lunginflammation)
- lungemboli (blockering i en lungartär)
- pleural effusion (onormal vätskeansamling mellan lungor och bröstkorg)
- inflammation i bukspottkörteln som orsakar svår smärta i buken och ryggen
- svårighet att svälja
- ansiktsödem (vätskeansamling i ansiktet)

- gallblåseinflammation, gallstenar
- fettlever
- nattliga svettningar
- ärr
- 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 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)
- 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)
- Kaposis sarkom, en sällsynt cancer förknippad med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposis sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden
- leversvikt
- förvärrande av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (ser ut som hudutslag och åtföljs av muskelsvaghet)
- viktökning (för de flesta patienter var viktökningen liten)

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

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

- låga blodvärden för vita blodceller
- låga blodvärden för röda blodceller
- förhöjda lipider i blodet
- förhöjda leverenzymer

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

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

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

- förhöjda värden av bilirubin (blodprov av levern)

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

- låga blodvärden för vita blodceller, röda blodceller och blodplättar

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

5. Hur Humira ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etikett/blister/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 Humira förfylld spruta förvaras vid rumstemperatur (upp till 25°C) under högst 14 dagar – säkerställ att den skyddas från ljus. Då den tas ur kylskåpet för förvaring i rumstemperatur, **måste sprutan användas inom 14 dagar eller kasseras**, även om den stoppas tillbaks 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.
De andra innehållsämnena är mannitol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Humira 20 mg injektionsvätska i förfylld spruta för pediatrisk användning kommer i en steril lösning med 20 mg adalimumab löst i 0,2 ml lösning.

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

Varje förpackning innehåller 2 förfyllda sprutor för patientanvändning med respektive 2 spritsuddar.

Humira kan finnas tillgänglig som injektionsflaska, förfylld spruta och/eller som förfylld injektionspenna.

Innehavare av godkännande för försäljning

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Tillverkare

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

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

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Denna text ändrades senast MM/ÅÅÅÅ

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

För att beställa en kopia av denna bipacksedel i förstorad text eller få texten uppläst, kontakta lokal företrädare för innehavaren av godkännandet för försäljning.

7. Att injicera Humira

- Följande instruktioner förklarar hur du ger ditt barn en subkutan Humirainjektion med den förfyllda sprutan. Läs först igenom alla instruktioner noggrant och följ dem sedan steg för steg.

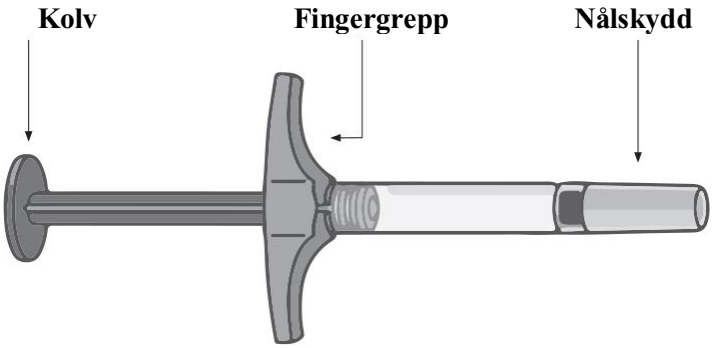
- Du kommer att instrueras av läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal angående tekniken för injicering.

- Försök inte att injicera ditt barn förrän du är säker på att du förstår hur man förbereder och ger injektionen.

- Efter genomgången träning kan injektionen ges av ditt barn eller av en annan person, till exempel en familjemedlem eller vän.

- Använd varje förfylld spruta för endast en injektion.

Humira förfylld spruta



Använd inte den förfyllda sprutan och ring din läkare eller apotekspersonal om
- vätskan är grumlig, missfärgad eller har flagor eller partiklar i sig
- utgångsdatumet (EXP) har passerat
- vätskan har varit fryst eller lämnats i direkt solljus
- den förfyllda sprutan har tappats eller krossats

Ta endast bort nålskyddet direkt före en injektion. Förvara Humira utom syn- och räckhåll för barn.

STEG 1

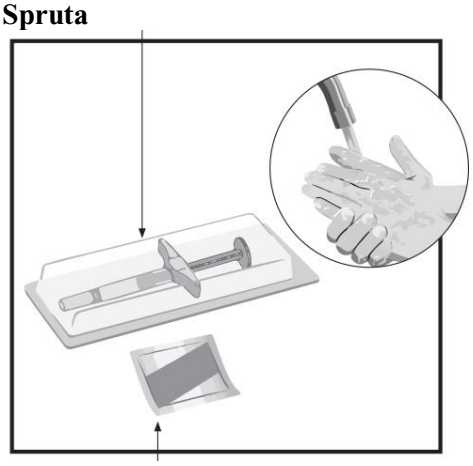
Ta ut Humira från kylskåpet.

Låt Humira ligga framme i rumstemperatur i **15 till 30 minuter** innan du injicerar.

- Ta **inte** bort nålskyddet medan Humira når rumstemperatur
- Värm **inte** Humira på något annat sätt. Till exempel, värm **inte** Humira i en mikrovågsugn eller i varmt vatten

STEG 2

Spruta



Spritsudd

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

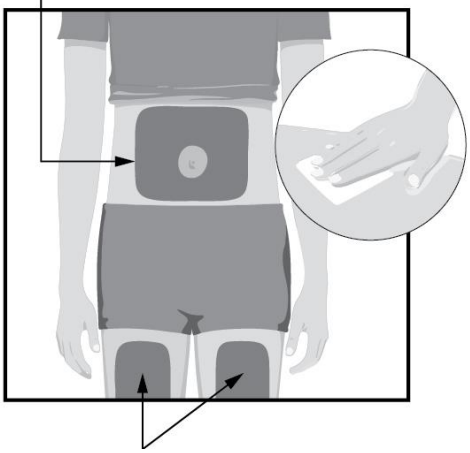
Lägg fram följande saker på en ren, plan yta

- 1 förfylld spruta för engångsbruk och
- 1 spritsudd

Tvätta och torka dina händer.

STEG 3

Områden för injicering



Områden för injicering

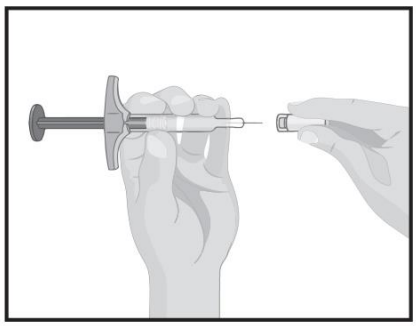
Välj ett injektionsställe:

- På framsidan av ditt barns lår eller
- Ditt barns mage minst 5 cm från naveln
- Minst 3 cm från det senaste injektionsstället

Torka av injektionsstället med spritsudden i en cirkelrörelse.

- Injicera **inte** genom kläder
- Injicera **inte** i ett område där huden är öm, har blåmärke, röd, hård, ärrad, har bristningar eller i områden med psoriasisplack.

STEG 4



Håll den förfyllda sprutan i en hand.

Kontrollera vätskan i den förfyllda sprutan.

- Kontrollera att vätskan är klar och färglös
- Använd **inte** den förfyllda sprutan om vätskan är grumlig eller innehåller partiklar
- Använd **inte** den förfyllda sprutan om den har tappats eller krossats

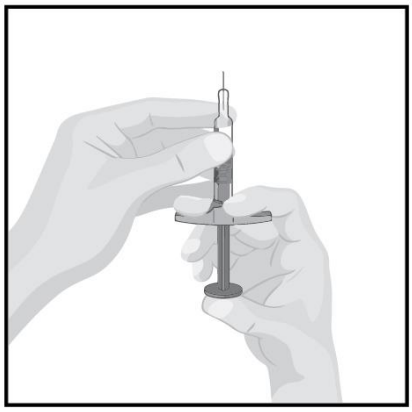
Dra försiktigt av nålskyddet rakt ut med den andra handen. Kasta nålskyddet. Sätt inte på nålskyddet igen.

- **Rör inte** nålen med dina fingrar eller låt inte nålen vidröra något annat

STEG 5

Håll den förfyllda sprutan med nålen riktad rakt upp.

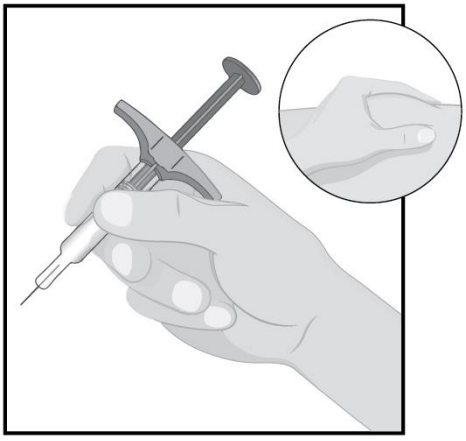
- Håll den förfyllda sprutan i ögonhöjd med en hand så att du kan se luften i den förfyllda sprutan



Tryck långsamt in kolven för att pressa ut luften genom nålen.

- Det är normalt att se en droppe vätska på toppen av nålen

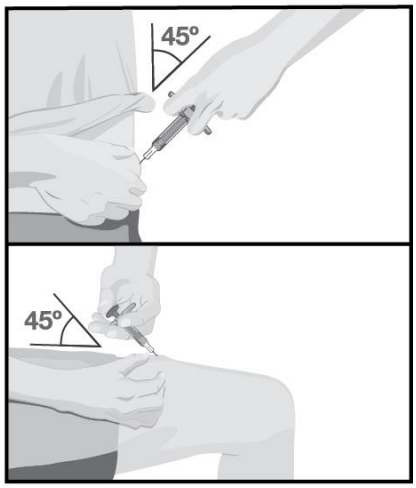
STEG 6



Håll i sprutkroppen på den förfyllda sprutan i en hand mellan tummen och pekfingret, så som du skulle hålla i en penna.

Ta tag i huden vid injektionsstället för att få en upphöjning och håll den stadigt.

STEG 7



Tryck in nålen hela vägen in i huden med en 45 graders vinkel med en snabb, kort rörelse.

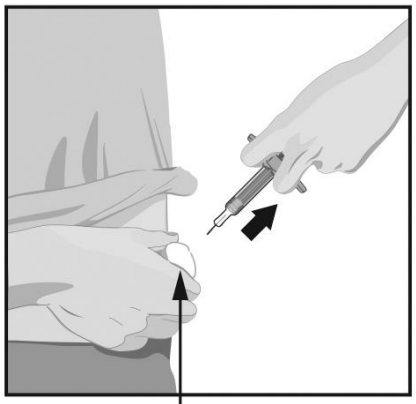
- När nålen har kommit in, släpp taget om huden vid injektionsstället

Tryck långsamt in kolven hela vägen tills all vätska har injicerats och den förfyllda sprutan är tom.

STEG 8

När injektionen är klar, dra långsamt bort nålen ur huden och håll den förfyllda sprutan i samma vinkel som när den stacks in.

När injektionen är klar, placera en bomullstuss eller en bit gasbinda på injektionsstället.



Bomullstuss

- Gnugga **inte**
- En liten blödning kan uppstå vid injektionsstället, detta är helt normalt

STEG 9

Släng den använda förfyllda sprutan i en speciell behållare som läkare, sköterska eller apotekspersonal har instruerat dig. Sätt **aldrig** tillbaka nålskyddet.

- Den förfyllda sprutan ska **inte** återvinnas eller kastas i hushållssoporna
- Förvara **alltid** den förfyllda sprutan och den speciella behållaren utom syn- och räckhåll för barn

Nålskyddet, spritsudd, bomullstussar, gasbinda och förpackningsmaterial kan kastas i hushållsoporna.

Bipacksedel: Information till patienten

Humira 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 Humira ges till ditt barn och under behandling med Humira. Behåll detta **Patientkort**.
- 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 Humira är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Humira
3. Hur du använder Humira
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Humira ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Humira är och vad det används för
Humira innehåller den aktiva substansen adalimumab.

Humira 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
- Ungdomar med hidradenitis suppurativa (inflammation i huden)
- Barn och ungdomar med Crohns sjukdom (inflammation i tarmen)
- Barn och ungdomar med ulcerös kolit (inflammation i tjocktarmen)
- Barn och ungdomar med uveit (inflammation i ögat)

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

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

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit är inflammatoriska sjukdomar.

Humira används för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit. Ditt barn kanske först får andra läkemedel mot sin sjukdom, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt, kommer ditt barn att få Humira för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit eller entesitrelaterad 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.

Humira används för att behandla svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar 4–17 år där lokal behandling och ljusbehandling inte har fungerat 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 brösten, armhålorna, insidan av låren, ljumsken och rumpan. Ärrbildning kan också uppstå i de påverkade områdena.

Humira används för att behandla hidradenitis suppurativa hos ungdomar från 12 års ålder. Humira kan minska antalet knölar och bölder som sjukdomen orsakar samt smärtan som ofta är kopplad till sjukdomen. Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

Barn och ungdomar med Crohns sjukdom

Crohns sjukdom är en inflammatorisk sjukdom i tarmarna. Humira är indicerat för behandling av Crohns sjukdom hos barn 6–17 år. Ditt barn kanske först får andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt, kommer ditt barn att få Humira för att minska tecken och symtom på sjukdomen.

Barn och ungdomar med ulcerös kolit

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen. Humira 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 Humira för att minska tecken och symtom på sjukdomen.

Barn och ungdomar med uveit

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

Humira 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). Humira fungerar genom att minska denna inflammation.

2. Vad du behöver veta innan ditt barn använder Humira

Använd inte Humira

- 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 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 Humira används.

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

- Om ditt barn har någon infektion, inklusive kroniska infektioner eller lokala infektioner (t.ex. bensår) måste du rådgöra med läkare innan du börjar med Humira. Om du är osäker, kontakta läkare.

- Ditt barn kanske lättare får infektioner medan han/hon får behandling med Humira. 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, eller andra opportunistiska infektioner och sepsis 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 Humira.

- Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Humira, kommer läkaren att undersöka ditt barn för tecken och symtom på tuberkulos innan behandling med Humira 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 in 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.

- 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.

- 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 bör testa ditt barn för Hepatit B. Humira 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.

- Det är viktigt att tala om för läkare om ditt barn får symtom på infektioner, såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär.

- Om ditt barn snart ska genomgå en operation eller ett tandingrepp, informera läkare om att han/hon tar Humira. Läkaren kan råda att tillfälligt sluta använda Humira.

- Om ditt barn har eller utvecklar en demyelinerande sjukdom såsom multipel skleros (MS), kommer läkare att göra en bedömning om han/hon kan få eller ska fortsätta behandlas med Humira. Berätta omedelbart för din läkare om ditt barn får symtom så som ändringar i synen, svaghet i armar eller ben, eller domningar eller stickningar någonstans på kroppen.

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

- Om ditt barn har mild hjärtsvikt och behandlas med Humira, måste hans/hennes hjärtproblem övervakas noggrant av läkare. Det är viktigt att tala om för läkaren om ditt barn har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma. 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 Humira.

- Hos vissa patienter klarar inte kroppen att tillverka tillräckligt antal blodceller som hjälper ditt barns kropp 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.

- Mycket sällsynta fall av vissa cancertyper har förekommit hos barn och vuxna som behandlas med Humira 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 Humira 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 Humira. Vissa av dessa patienter behandlades också med azatioprin eller 6-merkaptopurin. Berätta för läkare om ditt barn tar azatioprin eller 6-merkaptopurin tillsammans med Humira. Även fall av icke-melanom hudcancer har förekommit hos patienter som behandlas med Humira. 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 läkare huruvida det är lämpligt att behandla ditt barn med TNF-blockerare.

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

Andra läkemedel och Humira

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

Humira 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).

Ditt barn ska inte använda Humira 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.

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 Humira.
- Om ditt barn är gravid, tror sig vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga hennes läkare innan hon använder detta läkemedel.
- Humira ska endast användas under graviditet om det behövs.
- Enligt en graviditetsstudie fanns ingen ökad risk för fosterskador när mamman hade fått Humira under graviditeten jämfört med mammor med samma sjukdom som inte använt Humira.
- Humira kan användas under amning.
- Om ditt barn får Humira 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 Humira under sin graviditet innan det nyfödda barnet ska vaccineras. För mer information om vacciner se avsnittet ”Varningar och försiktighet”.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Humira innehåller natrium

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 Humira

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 Humira om man behöver en annan dosering.

Barn och ungdomar med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger från 10 kg upp till 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Humira är 20 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Humira är 40 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna med entesitrelaterad artrit

Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger från 15 kg upp till 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Humira är 20 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna från 6 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Humira är 40 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med psoriasis

Barn och ungdomar 4–17 år som väger från 15 kg upp till 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Humira 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 Humira 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 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Humira 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 du inte svarar tillräckligt på Humira 40 mg varannan vecka kan 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 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 förskriva 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. Beroende på hur ditt barn reagerar så 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 (som två 40 mg injektioner på 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 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. Beroende på hur ditt barn reagerar så kan ditt barns läkare 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 Humira 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 Humira 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 från 2 års ålder med kronisk uveit utan infektion

Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger mindre än 30 kg

Den vanliga doseringen av Humira 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 från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den vanliga doseringen av Humira 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.

Hur Humira ges

Humira ges via en injektion under huden (via subkutan injektion).

Instruktioner för förberedelse och injicering av Humira

Följande instruktioner förklarar hur man injicerar Humira. Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Du kommer att instrueras av ditt barns läkare eller assistent angående tekniken för injicering och mängden som ska ges till ditt barn. Försök inte att injicera ditt barn 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 vän.

Om inte stegen nedan följs kan ditt barn kontamineras vilket kan leda till en infektion.

Denna injektion får inte blandas i samma spruta eller flaska med något annat läkemedel.

1) Förberedelse

- Se till att du vet korrekt mängd (volym) för dosering. Om du inte vet mängden, **STANNA** här och kontakta din läkare för mer instruktion.
- Du behöver en särskild behållare för avfall, såsom en behållare för avfall eller det som instruerats av din sköterska, läkare eller apotekspersonal. Placera behållaren på din arbetsyta**.**
- Tvätta dina händer grundligt.
- Plocka ur en låda innehållande en spruta, en sprutadaptor, en injektionsflaska, två spritsuddar och en nål ur kartongen. Om det finns en låda till i kartongen, för en framtida injektion, sätt in denna i kylskåpet så fort som möjligt.
- Titta på utgångsdatum på lådan. Använd **INTE** någon artikel om utgångsdatum är passerat.

- Lägg fram följande saker på en ren yta. Ta **INTE** ut dem från sina individuella förpackningar ännu.

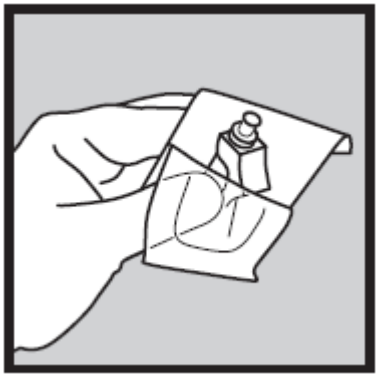
    - En 1 ml spruta (1)
    - En flaskadaptor (2)
    - En injektionsflaska för pediatrisk användning av Humira för injektion (3)
    - Två spritsuddar (4)
    - En nål (5)

- Humira är en vätska som är genomskinlig och färglös. Använd **INTE** om vätskan är grumlig, missfärgad eller innehåller partiklar.

2) Förbered Humiradosen för injektion

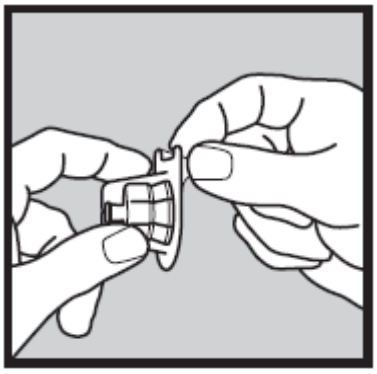
Generellt: Kasta **INTE** någonting förrän hela injektionen är genomförd.

- Förbered nålen genom att delvis öppna förpackningen från änden närmast den gula sprutfattningen. Öppna förpackningen endast så mycket så att den gula sprutfattningen syns. Ställ ner förpackningen med den genomskinliga delen av förpackningen uppåt.



- Tryck bort det vita plastlocket från injektionsflaskan så att proppen på injektionsflaskan syns.

- Använd en utav spritsuddarna för att torka av proppen. Rör **INTE** proppen efter avtorkning med spritsudden.
- Plocka bort fliken på flaskadaptorn men ta inte ut flaskadaptorn.



- Håll injektionsflaskan med proppen uppåt.
- Medan flaskadaptorn ännu är kvar i den genomskinliga förpackningen, koppla den till proppen genom att trycka ner tills flaskadaptorn klämts fast.
- När du är säker på att adaptorn sitter fast i flaskan, lyft bort förpackningen från flaskadaptorn.
- Sätt försiktigt ner flaskan med flaskadaptorn på din rena arbetsyta. Var försiktig så den inte välter. Rör **INTE** flaskadaptorn.

- Förbered sprutan genom att delvis öppna förpackningen från änden närmast den vita kolven.
- Dra bort fliken på den genomskinliga förpackningen bara så långt som behövs för att se den vita kolven, men ta inte ut sprutan ur förpackningen.

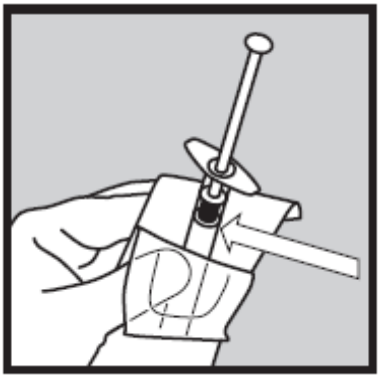
- Håll sprutförpackningen och dra **SAKTA** ut den vita kolven ut till 0,1 ml bakom den förskrivna dosen. (T.ex. om den förskrivna dosen är 0,5 ml, dra ut kolven till 0,6 ml). Dra **ALDRIG** längre än 0,9 ml oavsett förskriven dos.

- Du bestämmer volymen till den förskrivna dosen i ett senare steg.

- Dra **INTE** ut den vita kolven helt och hållet ur sprutan.

OBS:

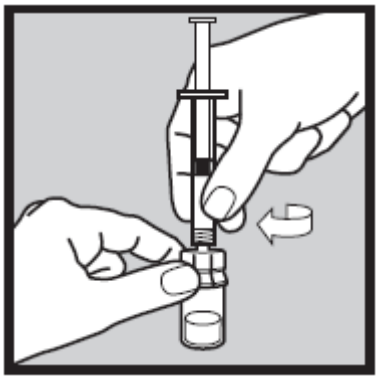
Om den vita kolven är helt utdragen ur sprutan, kasta sprutan och kontakta apoteket du får Humira ifrån för att få en annan spruta. Försök **INTE** att föra in den vita kolven igen.



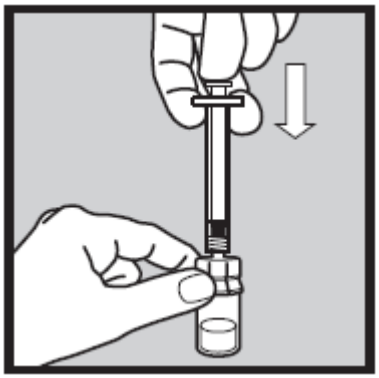
Dos + 0,1 ml

- Ta **INTE** i den vita kolven för att ta ur sprutan ur förpackningen. Håll sprutan på det graderade området och dra ut sprutan ur förpackningen. Lägg **INTE** ifrån dig sprutan vid något tillfälle.

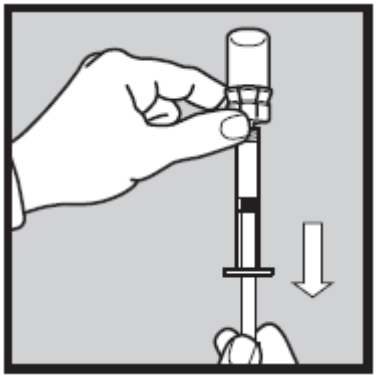
- Medan du håller flaskadaptorn stadigt, för in sprutspetsen i flaskadaptorn och vrid sprutan medurs med en hand tills den sitter stadigt. Dra **INTE** för hårt.



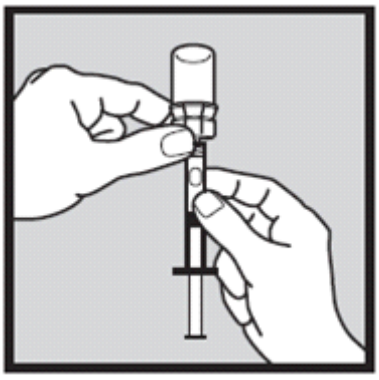
- Medan du håller i injektionsflaskan, tryck in den vita kolven hela vägen ner. Detta steget är viktigt för att få korrekt dos. Håll den vita kolven intryckt och vänd injektionsflaskan med sprutan upp och ner.



- Dra **SAKTA** ut den vita kolven ut till 0,1 ml bakom den förskrivna dosen. Detta är viktigt för att få korrekt dos. Du kommer att bestämma volymen till den förskrivna dosen i steg 4, Dosförberedelse. Om den förskrivna dosen är 0,5 ml, dra ut den vita kolven till 0,6 ml. Du kommer att se att läkemedel förs från flaskan in i sprutan.



- Tryck in den vita kolven hela vägen in för att trycka det flytande läkemedlet tillbaks i injektionsflaskan. Dra **SAKTA** tillbaks den vita kolven ut till 0,1 ml bakom den förskrivna dosen. Detta är viktigt för att få korrekt dos och viktigt för att undvika bubblor eller lufthål i det flytande läkemedlet. Du kommer att bestämma volymen till den förskrivna dosen i steg 4, Dosförberedelse.

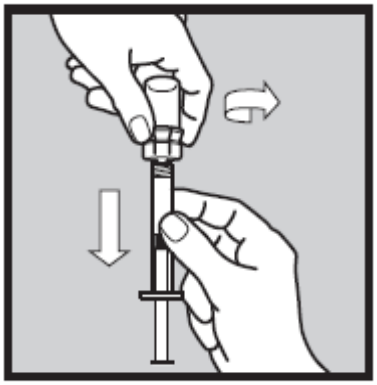


- Om du ser att bubblor eller lufthål i det flytande läkemedlet finns kvar i sprutan så kan du upprepa processen upp till 3 gånger. Skaka **INTE** sprutan.

OBS:

Om den vita kolven är helt utdragen ur sprutan, kasta sprutan och kontakta stället du får Humira ifrån för att få en annan spruta. Försök **INTE** att föra in den vita kolven igen.

- Medan du fortfarande håller sprutan upprätt på det graderade området, ta bort flaskadaptorn från injektionsflaskan genom att vrida av flaskadaptorn med den andra handen. Se till att flaskadaptorn och injektionsflaskan tas bort från sprutan. Rör **INTE** spetsen på sprutan.



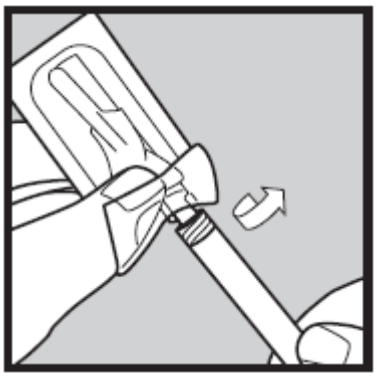
- Om en stor luftbubbla eller lufthål syns nära sprutspetsen så tryck **SAKTA** den vita kolven in i sprutan tills vätska börjar komma in i sprutspetsen. Tryck **INTE** ner den vita kolven förbi dospositionen.

- T.ex. om den förskrivna dosen är 0,5 ml, tryck **INTE** den vita kolven förbi 0,5 ml.

- Kontrollera att vätskan som är kvar i sprutan är minst den förskrivna dosvolymen. Om den kvarstående volymen är mindre än den förskrivna dosvolymen, använd **INTE** sprutan och kontakta hälso- och sjukvården.

- Med din lediga hand, plocka upp nålpaketet med den gula sprutfattningen vänd nedåt.

- När sprutan är upprätt, sätt fast sprutspetsen i den gula sprutfattningen och vrid sprutan som visas i bilden, tills den sitter stadigt. Nålen sitter nu fast i sprutan.



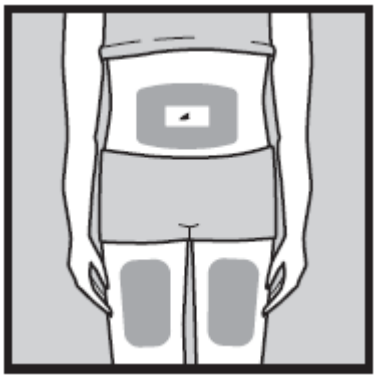
- Ta bort nålförpackningen men ta **INTE** bort det genomskinliga nålskyddet.

- Placera sprutan på din rena arbetsyta. Fortsätt med injektionsställe och dosförberedelse omedelbart.

3) Att välja och förbereda ett injektionsställe

- Välj ett ställe på låret eller magen. Använd **INTE** samma ställe som användes vid förra injektionen.

- Den nya injektionen ska ges minst 3 cm från det förra injektionsstället.



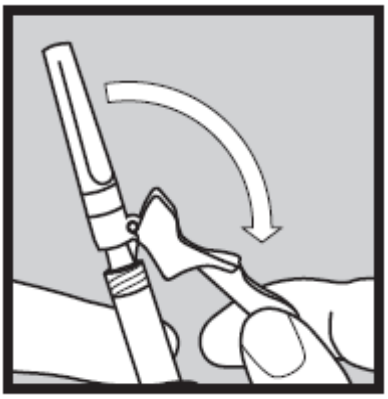
- Injicera **INTE** i ett område där huden är röd, har blåmärke eller är hård. Detta kan betyda att det finns en infektion och därför ska du kontakta läkaren.

- För att minska risken för infektion, torka av injektionsstället med den andra spritsudden. **RÖR INTE** området igen före injektionen.

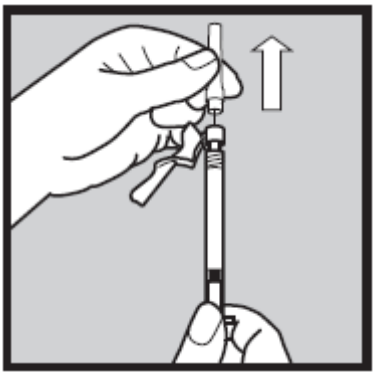
4) Dosförberedelse

- Plocka upp sprutan med nålen pekandes uppåt.

- Använd din andra hand för att vika ner det rosa nålskyddet nedåt mot sprutan.



- Ta bort det genomskinliga nålskyddet genom att dra det rakt upp med din andra hand.

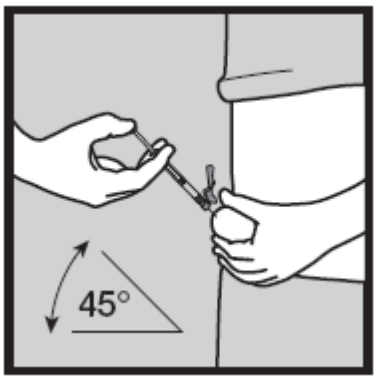


- Nålen är ren.
- Rör **INTE** nålen.
- Lägg **INTE** ner sprutan vid något tillfälle efter att det genomskinliga nålskyddet är avtaget.
- Försök **INTE** att sätta tillbaks det genomskinliga nålskyddet på nålen.

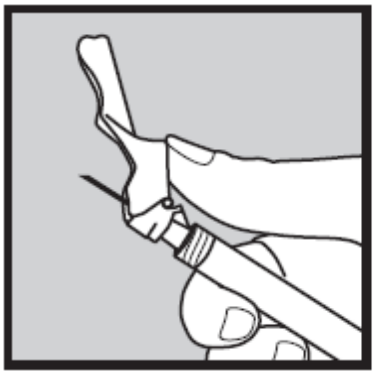
- Håll sprutan i ögonnivå med nålen pekandes uppåt så att mängden syns tydligt. Var försiktig så att du inte sprutar ut något flytande läkemedel i ögonen.
- Kontrollera igen den förskrivna läkemedelsdosen.
- Tryck ner den vita kolven försiktigt ner i sprutan tills sprutan innehåller den förskrivna mängden vätska. Extra vätska kan komma ur nålen medan den vita kolven trycks in. Torka **INTE** av nålen eller sprutan.

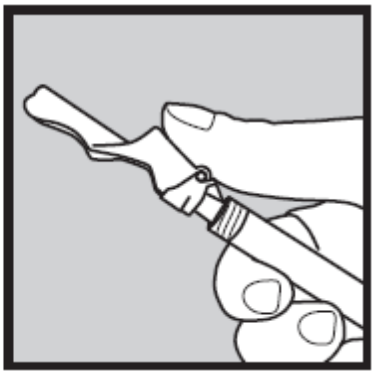
5) Att injicera Humira

- Ta försiktigt tag i den rengjorda ytan på huden, med den lediga handen och håll stadigt.
- Håll sprutan med den andra handen i 45 graders vinkel mot huden.
- Tryck in nålen hela vägen in i huden med en snabb, kort rörelse.
- Släpp huden som du höll med handen.
- Tryck ner den vita kolven för att injicera det flytande läkemedlet tills sprutan är tom.
- När sprutan är tom, dra bort nålen från huden, var försiktig och dra ut nålen i samma vinkel som när den stacks in.



- Vik försiktigt tillbaks det rosa nålskyddet över nålen tills det klämts fast och lägg ner sprutan med nål på arbetsytan. Sätt **INTE** tillbaks det genomskinliga nålskyddet på nålen.





- Använd en bit gasbinda och tryck på injektionsstället i 10 sekunder. En liten blödning kan uppstå. Gnugga **INTE** injektionsstället. Använd plåster vid behov.

6) Kasta använt material

- Du kommer att behöva en speciell behållare för avfall, såsom en behållare för vasst avfall eller enligt instruktion från din sköterska, läkare, eller apotekspersonal.
- Lägg sprutan med nål, injektionsflaska och flaskadaptor i behållaren för vasst avfall. Kasta **INTE** detta i vanliga hushållssoporna.
- Sprutan, nålen, injektionsflaskan och flaskadaptorn **FÅR ALDRIG** återanvändas.
- Förvara alltid den speciella behållaren utom syn- och räckhåll för barn.
- Kasta allt annat använt material i dina vanliga hushållssopor.

Om du givit ditt barn mer Humira än du borde

Om du råkar injicera en större mängd Humira lösning eller om du injicerar Humira oftare än läkaren har ordinerat, ring läkaren och berätta för honom/henne att ditt barn har fått för mycket. Ta alltid med dig den yttre kartongen eller injektionsflaskan, även om den är tom.

Om du givit ditt barn mindre Humira än du borde

Om du oavsiktligt injicerat en mindre mängd Humira lösning eller om du injicerar Humira mindre ofta än läkaren eller apotekspersonalen har angett, bör du kontakta läkaren eller apotekspersonalen och berätta att ditt barn har fått en mindre dos än avsett. Ta alltid med dig den yttre kartongen eller injektionsflaskan, även om den är tom.

Om du har glömt att ge ditt barn Humira

Om du glömmer bort att ge ditt barn en injektion, ska du ge en Humirados så snart du kommer ihåg detta. Ge sedan ditt barn sin 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 Humira

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

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

- allvarliga utslag, nässelutslag eller andra tecken på allergisk reaktion;
- svullet ansikte, svullna händer, fötter;
- ansträngd andning, svårt att svälja;
- andnöd vid ansträngning eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar.

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

Symtomen som beskrivs ovan kan vara tecken på biverkningar som beskrivs nedan och som har observerats vid användning av Humira.

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

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

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

- allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning och influensa);
- infektioner i tarmarna (inklusive gastroenterit);
- hudinfektioner (inklusive cellulit och bältros);
- öroninfektioner;
- muninfektioner (inklusive tandinfektioner och herpes på läpparna);
- infektioner i könsorganen;
- urinvägsinfektioner;
- svampinfektioner;
- ledinfektioner;
- godartade tumörer;
- hudcancer;
- allergiska reaktioner (inklusive säsongsallergi);
- uttorkning;
- humörsvängningar (inklusive depression);
- oro;
- problem att sova;
- känselstörningar såsom stickningar, myrkrypningar eller domning;
- migrän;
- nervrotskompression (inklusive smärta i korsryggen och bensmärta);
- synstörningar;
- ögoninflammation;
- inflammation i ögonlocket och ögonsvullnad;
- yrsel;
- känsla av att hjärtat slår snabbt;
- högt blodtryck;
- rodnad;
- blödning (blodansamling utanför blodkärlen);
- hosta;
- astma;
- andfåddhet;
- blödning i magtarmkanalen;
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppblåsthet, halsbränna);
- magsyre-reflux (sura uppstötningar);
- torra ögon och torr mun;
- klåda;
- kliande utslag;
- blåmärken;
- hudinflammation (såsom eksem);
- sköra finger- och tånaglar;
- ökad svettning;
- håravfall;
- nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis;

- muskelspasmer;
- blod i urinen;
- njurproblem;
- bröstsmärta;
- ödem (vätskeansamling);
- feber;
- sänkt antal blodplättar (trombocyter) vilket ökar risken för blödning eller blåmärken;
- försämrad läkning.

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

- opportunistiska infektioner (vilket inkluderar tuberkulos och andra infektioner som kan uppstå då motståndet mot sjukdomarna är sänkt);
- neurologiska infektioner (inklusive hjärnhinneinflammation orsakad av virus);
- ögoninfektioner;
- bakterieinfektioner;
- divertikulit (inflammation och infektion av tjocktarmen);
- cancer;
- cancer som påverkar lymfsystemet;
- melanom;
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (oftast som sarkoidos);
- vaskulit (inflammation i blodkärlen);
- skakningar;
- stroke (slaganfall);
- neuropati (nervsjukdom);
- 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 erythomatosus (inklusive inflammation av huden, hjärtat, lungor, leder och andra organsystem);
- sömnavbrott;
- impotens;
- inflammationer.

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

- leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg);
- allvarlig allergisk reaktion med chock;
- multipel skleros;
- nervrubbning (såsom ögonnervs-inflammation och Guillain-Barré syndrom som kan orsaka muskelsvaghet, känselrubbningar, stickningar i armar och överkropp);

- hjärtat slutar pumpa;
- lungfibros (ärrbildning i lungan);
- hål på tarmen;
- hepatit;
- reaktivering av hepatit B;
- autoimmun hepatit (leverinflammation orsakad av kroppens eget immunsystem);
- kutan vaskulit (inflammation av blodkärlen i huden);
- Stevens-Johnson syndrom (tidiga symtom inkluderar sjukdomskänsla, feber, huvudvärk och hudutslag);
- ansiktsödem associerad med allergiska reaktioner;
- erytema multiforme (inflammatoriska hudutslag);
- lupus-liknande syndrom (ihållande, oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet);
- angioödem (lokal svullnad av huden);
- lichenoida hudreaktioner (kliande röd-lila hudutslag).

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

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

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

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

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

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

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

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

- förhöjda värden av bilirubin (blodprov av levern).

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

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

Rapportering av biverkningar
Om 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 Humira ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etikett/blister/kartong efter EXP.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Får inte frysas. Förvara flaskorna 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.
De andra innehållsämnena är mannitol, citronsyramonohydrat, natriumcitrat, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Humira 40 mg injektionsvätska i flaskor kommer i en steril lösning med 40 mg adalimumab löst i 0,8 ml lösning.

Humira flaskan gjord av glas och innehåller en lösning av adalimumab. En förpackning innehåller 2 lådor som vardera innehåller 1 injektionsflaska, 1 tom steril spruta, 1 nål, 1 flaskadaptor och 2 spritsuddar.

Humira kan finns tillgängligsom injektionsflaska,förfylld spruta och/eller som förfylld injektionspenna.

Innehavare av godkännande för försäljning

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Tillverkare

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

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

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 37278 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Denna text ändradessenast MM/ÅÅÅÅ

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

För att beställa en kopia av denna bipacksedel i förstorad text eller få texten uppläst, kontakta lokal företrädare för innehavaren av godkännandet för försäljning.

Bipacksedel: Information till patienten

Humira 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 Humira ges till dig och under behandling med Humira. Behåll detta Patientkort.
- 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 Humira är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Humira
3. Hur du använder Humira
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Humira ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Humira är och vad det används för

Humira innehåller den aktiva substansen adalimumab.

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

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

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

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

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

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

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

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

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit är inflammatoriska sjukdomar.

Humira används för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos barn och ungdomar 2–17 år och entesitrelaterad artrit hos barn och ungdomar 6–17 år.
Du kanske först får andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt kommer du att få Humira för att behandla din polyartikulära juvenila idiopatiska 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.

Humira används för att behandla ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska förändringar av ankyloserande spondylit hos vuxna. Om du har ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit så kommer du först att få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt kommer du att få Humira för att minska tecken och symtom på din sjukdom.

Psoriasisartrit

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

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

Plackpsoriasis hos vuxna och barn

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.

Humira används för att behandla måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna. Humira används också för att behandla svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar 4–17 år där lokal behandling och ljusbehandling inte har fungerat 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 brösten, armhålorna, insidan av låren, ljumsken och rumpan. Ärrbildning kan också uppstå i de påverkade områdena.

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

Crohns sjukdom hos vuxna och barn

Crohns sjukdom är en inflammatorisk sjukdom i matsmältningssystemet.

Humira 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 Humira för att minska tecken och symtom på din Crohns sjukdom.

Ulcerös kolit hos vuxna och barn

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen.

Humira används för att behandla måttlig till svår ulcerös kolit hos vuxna och barn 6–17 år. Om du har ulcerös kolit kan du först få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt kommer du att få Humira för att minska tecken och symtom på din sjukdom.

Uveit utan infektion hos vuxna och barn

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

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

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

2. Vad du behöver veta innan du använder Humira

Använd inte Humira

- Om du är allergisk mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

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

- Om du har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att berätta för din läkare om du har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma (se ”Varningar och försiktighet”).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Humira.

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

- Om du har någon infektion, inklusive kroniska infektioner eller lokala infektioner (t.ex. bensår) måste du rådgöra med din läkare innan du börjar med Humira. Om du är osäker, kontakta din läkare.

- Du kanske lättare får infektioner medan du får behandling med Humira. 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 opportunistiska infektioner och sepsis som i sällsynta fall kan bli livshotande. Det är viktigt att berätta för din läkare om du får symtom såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda Humira.

- Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Humira, kommer läkaren att undersöka dig för tecken och symtom på tuberkulos innan behandling med Humira 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 din läkare om du någonsin har haft tuberkulos, eller om du har varit in 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, viktminskning, apati, lätt feber), eller om någon annan infektion uppkommer under eller efter behandlingen, måste du genast berätta detta för din läkare.

- Tala om för din läkare ifall du bor eller reser i regioner där svampinfektioner såsom histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos är ständigt närvarande (endemiska).

- Upplys din läkare om du tidigare har haft problem med återkommande infektioner eller andra åkommor som ökar risken för infektioner.

- Tala om för din läkare ifall du är bärare av hepatit B virus (HBV), ifall du har en aktiv HBV-infektion eller om du tror att du löper risk att få HBV. Din läkare bör testa dig för Hepatit B. Humira, 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.

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

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

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

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

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

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

- Mycket sällsynta fall av vissa cancertyper har förekommit hos barn och vuxna som behandlas med Humira eller andra TNF-blockerare. Patienter med svårare reumatoid artrit som har haft sjukdomen under längre tid kan ha en förhöjd risk att utveckla lymfom (cancer som påverkar lymfsystemet) och leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg). Om du behandlas med Humira 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 Humira. Vissa av dessa patienter behandlades också med azatioprin eller 6-merkaptopurin. Berätta för din läkare om du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin tillsammans med Humira. Även fall av icke-melanom hudcancer har förekommit hos patienter som behandlas med Humira. Om nya hudsår uppstår under eller efter behandling eller ifall existerande hudsår ändrar utseende, berätta detta för din läkare.

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

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

Barn och ungdomar

- Vaccinationer: om möjligt så ska ditt barn ha fått alla vaccinationer innan Humira börjar användas.

- Ge inte Humira till barn under 2 år med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit.

Andra läkemedel och Humira

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

Humira 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).

Du ska inte använda Humira 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 din läkare.

Graviditet och amning

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

Humira innehåller natrium

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 Humira

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Din läkare kan ordinera en annan styrka av Humira om du behöver en annan dos.

Vuxna med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska bevis på ankyloserande spondylit

Humira injiceras under huden (subkutan användning). Den vanliga doseringen för vuxna med reumatoid artrit, ankyloserande spondylit, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit, och för patienter med psoriasisartrit är 40 mg adalimumab givet varannan vecka som en enkel dos.

Vid reumatoid artrit används metotrexat tillsammans med Humira. Om din läkare beslutar att metotrexat inte är lämpligt kan Humira användas ensamt.

Om du har reumatoid artrit och du inte får metotrexat tillsammans med Humira så kan din läkare besluta att ge dig 40 mg adalimumab varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger från 10 kg upp till 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Humira är 20 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Humira är 40 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna med entesitrelaterad artrit

Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger från 15 kg upp till 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Humira är 20 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna från 6 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Humira är 40 mg varannan vecka.

Vuxna med psoriasis

Den vanliga doseringen 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 Humira så länge som din läkare ordinerar detta. Beroende på hur du svarar på behandlingen kan din läkare 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 upp till 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Humira 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 Humira 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 doseringen 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 din läkares 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 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Humira 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 du inte svarar tillräckligt på Humira 40 mg varannan vecka kan din läkare öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Det rekommenderas att du 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 vid vecka 0 följt av 40 mg varannan vecka två veckor senare. Ifall en snabbare förbättring är nödvändig, kan din läkare ge dig en startdos på 160 mg vecka 0 (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. Beroende på hur du svarar, kanske din läkare ökar 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 ditt barns läkare förskriva en startdos av 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. Beroende på hur ditt barn reagerar så 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 (som två 40 mg injektioner på samma dag) initialt följt av 40 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs så kan ditt barns läkare förskriva en startdos av 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. Beroende på hur ditt barn reagerar så kan ditt barns läkare öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Vuxna med ulcerös kolit

Den vanliga doseringen med Humira för vuxna med ulcerös kolit är 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller som två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd) vid vecka 0 och 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) vecka 2 samt därefter 40 mg varannan vecka. Beroende på hur du svarar 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 Humira 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 Humira 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.

Vuxna med uveit utan infektion

Den vanliga doseringen för vuxna med uveit utan infektion 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 Humira så länge som din läkare ordinerar detta.

Vid icke-infektiös uveit kan kortikosteroider, eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet, fortsätta att tas under behandling med Humira. Humira kan även ges ensamt.

Barn och ungdomar från 2 års ålder med kronisk uveit utan infektion

Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger mindre än 30 kg

Den vanliga doseringen av Humira är 20 mg varannan vecka tillsammans med metotrexat.

Läkare kan också ordinera en startdos på 40 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen.

Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den vanliga doseringen av Humira är 40 mg varannan vecka tillsammans med metotrexat.

Läkare kan också ordinera en startdos på 80 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen.

Hur Humira ges

Humira ges via en injektion under huden (via subkutan injektion).

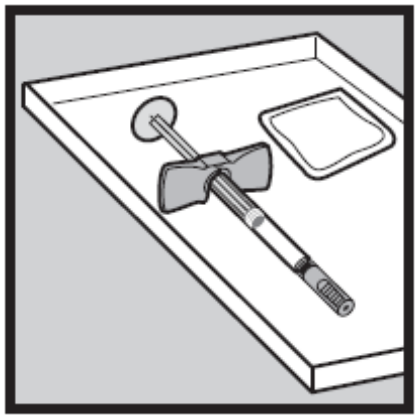
Instruktioner för förberedelse och injicering av Humira

Följande instruktioner förklarar hur man injicerar Humira. Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Du kommer att instrueras av din läkare eller hans/hennes assistent angående tekniken för självinjicering. 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 vän.

Denna injektion får inte blandas i samma spruta eller flaska med något annat läkemedel.

1) Förberedelse

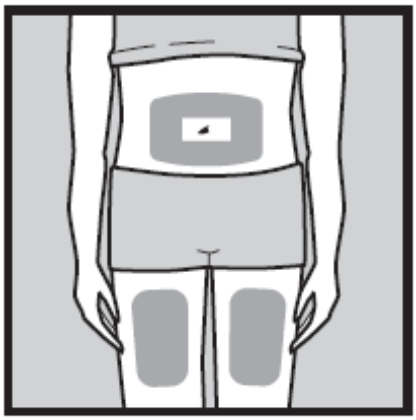
- Tvätta dina händer grundligt.
- Lägg fram följande saker på en ren yta.
    - En förfylld spruta av Humira för injektion
    - En spritsudd



- Titta på utgångsdatum på sprutan. Använd inte produkten efter den månad och det år som visas.

2) Välj och förbered ett injektionsställe

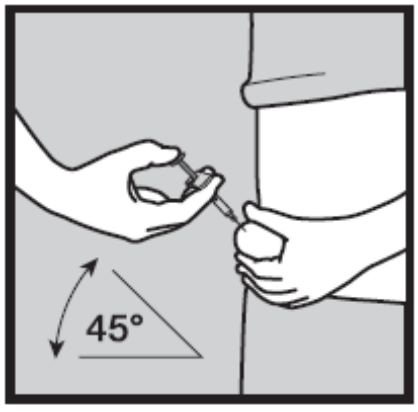
- Välj ett ställe på ditt lår eller din mage.



- Varje ny injektion ska ges minst 3 cm från det förra injektionsstället.
    - Injicera inte i ett område där huden är röd, har blåmärke eller är hård. Detta kan betyda att området är infekterat.
    - Torka av injektionsstället med den medföljande spritsudden, använd en cirklande rörelse.
    - Rör inte området igen före injektionen.

3) Att injicera Humira

- Skaka INTE sprutan.
- Ta bort skyddet från nålen, försiktigt så att inte nålen vidrörs eller att den kommer åt någon yta.
- Ta försiktigt tag i den rengjorda ytan på huden, med ena handen och håll stadigt.



- Håll sprutan med den andra handen i 45 graders vinkel mot huden, med nålens räfflade sida upp.
- Tryck in nålen hela vägen in i huden med en snabb, kort rörelse.
- Släpp huden med den första handen.
- Tryck ner kolven för att injicera lösning – det kan ta 2 till 5 sekunder att tömma sprutan.
- När sprutan är tom, dra bort nålen från huden, var försiktig och håll den i samma vinkel som när den stacks in.
- Använd din tumme eller en bit gasbinda och tryck på injektionsstället i 10 sekunder. En liten blödning kan uppstå. Gnugga inte på injektionsstället. Använd ett plåster om du vill.

4) Kasta använt material

- Humira sprutan ska ALDRIG återanvändas. Sätt ALDRIG tillbaka skyddet på nålen.
- Efter injicering med Humira, kasta genast bort den använda sprutan i en speciell behållare enligt instruktionen från din läkare, sköterska eller apotekspersonal.
- Förvara behållaren utom syn- och räckhåll för barn.

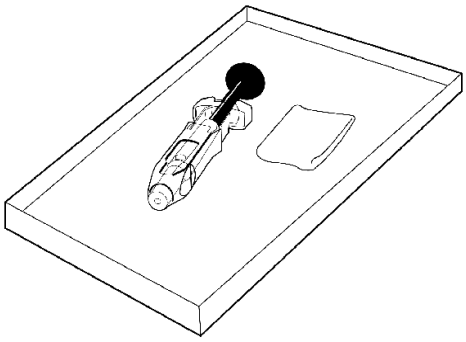
Instruktioner för förberedelse och injicering av Humira

Följande instruktioner förklarar hur man injicerar Humira. Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Du kommer att instrueras av din läkare eller hans/hennes assistent angående tekniken för självinjicering. 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 vän.

Denna injektion får inte blandas i samma spruta eller flaska med något annat läkemedel.

1) Förberedelse

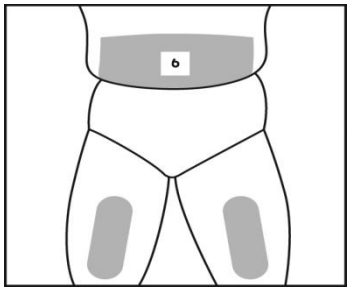
- Tvätta dina händer grundligt.
- Lägg fram följande saker på en ren yta
    - En förfylld spruta av Humira för injektion
    - En spritsudd



- Titta på utgångsdatum på sprutan. Använd inte produkten efter den månad och det år som visas.

2) Välj och förbered ett injektionsställe

- Välj ett ställe på ditt lår eller din mage.



- Varje ny injektion ska ges minst 3 cm från det förra injektionsstället.
    - Injicera inte i ett område där huden är röd, har blåmärke eller är hård. Detta kan betyda att området är infekterat.

- Torka av injektionsstället med den medföljande spritsudden, använd en cirklande rörelse.
- Rör inte området igen före injektionen.

3) Att injicera Humira

- Skaka INTE sprutan.
- Ta bort skyddet från nålen, försiktigt så att inte nålen vidrörs eller att den kommer åt någon yta.
- Ta försiktigt tag i den rengjorda ytan på huden, med ena handen och håll stadigt.

- Håll sprutan med den andra handen i 45 graders vinkel mot huden, med nålens räfflade sida upp.
- Tryck in nålen hela vägen in i huden med en snabb, kort rörelse.
- Släpp huden med den första handen.
- Tryck ner kolven för att injicera lösning – det kan ta 2 till 5 sekunder att tömma sprutan.
- När sprutan är tom, dra bort nålen från huden, var försiktig och håll den i samma vinkel som när den stacks in.
- Använd din tumme eller en bit gasbinda och tryck på injektionsstället i 10 sekunder. En liten blödning kan uppstå. Gnugga inte på injektionsstället. Använd ett plåster om du vill.

4) Kasta använt material

- Humirasprutan ska ALDRIG återanvändas. Sätt ALDRIG tillbaka skyddet på nålen.
- Efter injicering med Humira, kasta genast bort den använda sprutan i en speciell behållare enligt instruktionen från din läkare, sköterska eller apotek.
- Förvara behållaren utom syn- och räckhåll för barn.

Om du använt mer Humira än du borde

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

Om du har glömt att använda Humira

Om du glömmer bort att ge dig själv en injektion, ska du ta en dos av Humira 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 Humira

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

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

- allvarliga utslag, nässelutslag eller andra tecken på allergisk reaktion;
- svullet ansikte, svullna händer, fötter;
- ansträngd andning, svårt att svälja;
- andnöd vid ansträngning eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar.

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

Symtomen som beskrivs ovan kan vara tecken på biverkningar som beskrivs nedan och som har observerats vid användning av Humira.

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

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

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

- allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning och influensa);
- infektioner i tarmarna (inklusive gastroenterit);
- hudinfektioner (inklusive cellulit och bältros);
- öroninfektioner;
- muninfektioner (inklusive tandinfektioner och herpes på läpparna);
- infektioner i könsorganen;
- urinvägsinfektioner;
- svampinfektioner;
- ledinfektioner;
- godartade tumörer;
- hudcancer;
- allergiska reaktioner (inklusive säsongsallergi);
- uttorkning;
- humörsvängningar (inklusive depression);

- oro;
- problem att sova;
- känselstörningar såsom stickningar, myrkrypningar eller domning;
- migrän;
- nervrotskompression (inklusive smärta i korsryggen och bensmärta);
- synstörningar;
- ögoninflammation;
- inflammation i ögonlocket och ögonsvullnad;
- yrsel;
- känsla av att hjärtat slår snabbt;
- högt blodtryck;
- rodnad;
- blödning (blodansamling utanför blodkärlen);
- hosta;
- astma;
- andfåddhet;
- blödning i magtarmkanalen;
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppblåsthet, halsbränna);
- magsyre-reflux (sura uppstötningar);
- torra ögon och torr mun;
- klåda;
- kliande utslag;
- blåmärken;
- hudinflammation (såsom eksem);
- sköra finger- och tånaglar;
- ökad svettning;
- håravfall;
- nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis;
- muskelspasmer;
- blod i urinen;
- njurproblem;
- bröstsmärta;
- ödem (vätskeansamling);
- feber;
- sänkt antal blodplättar (trombocyter) vilket ökar risken för blödning eller blåmärken;
- försämrad läkning.

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

- opportunistiska infektioner (vilket inkluderar tuberkulos och andra infektioner som kan uppstå då motståndet mot sjukdomarna är sänkt);
- neurologiska infektioner (inklusive hjärnhinneinflammation orsakad av virus);
- ögoninfektioner;
- bakterieinfektioner;
- divertikulit (inflammation och infektion av tjocktarmen);
- cancer;
- cancer som påverkar lymfsystemet;
- melanom;
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (oftast som sarkoidos);
- vaskulit (inflammation i blodkärlen);
- skakningar;
- neuropati (nervsjukdom);
- stroke (slaganfall);
- hörselbortfall, ringande öron;

- känsla av att hjärtat slår oregelbundet såsom ett missat hjärtslag;
- hjärtproblem som kan orsaka andfåddhet eller svullna fötter;
- hjärtinfarkt;
- ett bråck i den stora artärväggen, inflammation och koagel i en ven, blockering av ett blodkärl;
- lungsjukdom som ger andfåddhet (inklusive lunginflammation);
- lungemboli(blockering i en lungartär);
- pleural effusion (onormal vätskeansamling mellan lungor och bröstkorg);
- inflammation i bukspottkörteln som orsakar svår smärta i buken och ryggen;
- svårighet att svälja;
- ansiktsödem (vätskeansamling i ansiktet);
- gallblåseinflammation, gallstenar;
- fettlever;
- nattliga svettningar;
- ärr;
- 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 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);
- hjärtat slutar pumpa;
- lungfibros (ärrbildning i lungan);
- hål på tarmen;
- hepatit;
- reaktivering av hepatit B;
- autoimmun hepatit (leverinflammation orsakad av kroppens eget immunsystem);
- kutan vaskulit (inflammation av blodkärlen i huden);
- Stevens-Johnson syndrom (tidiga symtom inkluderar sjukdomskänsla, feber, huvudvärk och hudutslag);
- ansiktsödem associerad med allergiska reaktioner;
- erytema multiforme (inflammatoriska hudutslag);
- lupus-liknande syndrom (ihållande, oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet);
- angioödem (lokal svullnad av huden);
- lichenoida hudreaktioner (kliande röd-lila hudutslag).

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

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

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

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

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

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

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

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

- förhöjda värden av bilirubin (blodprov av levern).

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)

- låga blodvärden för vita blodceller, röda blodceller och blodplättar.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Humira ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etikett/blister/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 Humira förfylld spruta förvaras vid rumstemperatur (upp till 25°C) under högst 14 dagar – säkerställ att den skyddas från ljus.
Då den tas ur kylskåpet för förvaring i rumstemperatur, måste sprutan användas inom 14 dagar eller kasseras, även om den stoppas tillbaks 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.
De andra innehållsämnena är mannitol, citronsyramonohydrat, natriumcitrat, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Humira 40 mg injektionsvätska i förfylld spruta kommer i en steril lösning med 40 mg adalimumab löst i 0,8 ml lösning.

Humira förfylld spruta är en glasspruta som innehåller en lösning med adalimumab.
Varje förpackning innehåller 1, 2, 4 eller 6 förfyllda sprutor för patientanvändning med respektive 1, 2, 4 eller 6 spritsuddar.

Alla förpackningar kanske inte marknadsförs.

Humira kan finnas tillgänglig som injektionsflaska, förfylld spruta och/eller som förfylld injektionspenna.

Innehavare av godkännande för försäljning

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Tillverkare

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Kontakta lokal företrädare för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 37278 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Denna text ändrades senast MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

För att beställa en kopia av denna bipacksedel i förstorad text eller få texten uppläst, kontakta lokal företrädare för innehavaren av godkännandet för försäljning.

Bipacksedel: Information till patienten

Humira 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 Humira ges till dig och under behandling med Humira. Behåll detta **Patientkort**.
- 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 Humira är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Humira
3. Hur du använder Humira
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Humira ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Humira är och vad det används för

Humira innehåller den aktiva substansen adalimumab.

Humira är avsett för behandling av de inflammatoriska sjukdomarna som beskrivs nedan:
- Reumatoid artrit (ledgångsreumatism),
- Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (barnreumatisk ledsjukdom),
- Entesitrelaterad artrit(muskel-, senfästes- och ledinflammation),
- Ankyloserande spondylit(reumatisk sjukdom med inflammation i ryggradens leder),
- Axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit(reumatisk sjukdom med inflammation i axeln),
- Psoriasisartrit,
- Psoriasis,
- Hidradenitis suppurativa (inflammation i huden),
- Crohns sjukdom (inflammation i tarmen),
- Ulcerös kolit (inflammation i tjocktarmen) och
- Icke-infektiös uveit (uveit utan infektion, inflammation i ögat)

Den aktiva substansen i Humira, adalimumab, är en monoklonal antikropp från människa. Monoklonala antikroppar är proteiner som fäster vid ett specifikt mål.

Målet för adalimumab är ett protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNFα), som är involverat i immunförsvaret och finns i förhöjda nivåer vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan. Genom att binda till TNFα, kan Humira minska den inflammatoriska processen vid dessa sjukdomar.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Humira används för att behandla reumatoid artrit hos vuxna. Om du har måttlig till svår aktiv reumatoid artrit, kommer du i regel först att få andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel, kan läkaren sätta in Humira för att behandla din reumatoid artrit.

Humira kan också användas för att behandla svår, aktiv och progressiv (fortskridande) reumatoid artrit som inte tidigare behandlats med metotrexat.

Humira har visats bromsa förstörelsen av brosk och skelett i lederna som sjukdomen orsakar och kan därför öka din förmåga att utföra dagliga aktiviteter.

Humira används vanligen tillsammans med metotrexat. Om din läkare beslutar att metotrexat är olämpligt, kan Humira ges ensamt.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit är inflammatoriska sjukdomar.

Humira används för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos barn och ungdomar 2–17 år och entesitrelaterad artrit hos barn och ungdomar 6–17 år.
Du kanske först får andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt kommer du att få Humira för att behandla din polyartikulära juvenila idiopatiska 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.

Humira används för att behandla ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska förändringar av ankyloserande spondylit hos vuxna. Om du har ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit så kommer du först att få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt kommer du att få Humira för att minska tecken och symtom på din sjukdom.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit är en inflammation i lederna som beror på sjukdomen psoriasis.

Humira används för att behandla psoriasisartrit hos vuxna. Humira har visat sig bromsa skadan på brosk och ben i leden orsakad av sjukdomen, och att förbättra den fysiska funktionen.

Plackpsoriasis hos vuxna och barn

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.

Humira används för att behandla måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna. Humira används också för att behandla svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar 4–17 år där lokal behandling och ljusbehandling inte har fungerat 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 brösten, armhålorna, insidan av låren, ljumsken och rumpan. Ärrbildning kan också uppstå i de påverkade områdena.

Humira används för att behandla hidradenitis suppurativa hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder. Humira kan minska antalet knölar och bölder du har samt smärtan som ofta är kopplad till sjukdomen. Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

Crohns sjukdom hos vuxna och barn

Crohns sjukdom är en inflammatorisk sjukdom i matsmältningssystemet.

Humira 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 Humira för att minska tecken och symtom på din Crohns sjukdom.

Ulcerös kolit hos vuxna och barn

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmarna.

Humira används för att behandla måttlig till svår ulcerös kolit hos vuxna och barn 6–17 år. Om du har ulcerös kolit kan du först få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt kommer du att få Humira för att minska tecken och symtom på din sjukdom.

Uveit utan infektion hos vuxna och barn

Uveit är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat.

Humira används för att behandla
- Vuxna med uveit utan infektion där inflammationen påverkar bakre delen av ögat
- Barn från 2 års ålder med kronisk uveit utan infektion där inflammationen påverkar främre delen av ögat

Inflammationen kan leda till försämrad syn och/eller förekomst av floaters i ögat (svarta prickar eller stripiga linjer som rör sig över synfältet). Humira fungerar genom att minska denna inflammation.

2. Vad du behöver veta innan du använder Humira

Använd inte Humira:

- Om du är allergisk mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

- Om du har en allvarlig infektion, inklusive tuberkulos (se ”Varningar och försiktighet”). Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har symtom på infektioner, t.ex. feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem.

- Om du har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att berätta för din läkare om du har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma (se ”Varningar och försiktighet”)

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Humira.

- Om du får allergiska reaktioner med symtom såsom trånghetskänsla i bröstet, väsande andning, yrsel, svullnad eller utslag, ska du sluta injicera Humira och kontakta din läkare omgående eftersom dessa reaktioner i sällsynta fall kan vara livshotande.

- Om du har någon infektion, inklusive kroniska infektioner eller lokala infektioner (t.ex. bensår) måste du rådgöra med din läkare innan du börjar med Humira. Om du är osäker, kontakta din läkare.

- Du kanske lättare får infektioner medan du får behandling med Humira. 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 opportunistiska infektioner och sepsis som i sällsynta fall kan bli livshotande. Det är viktigt att berätta för din läkare om du får symtom såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda Humira.

- Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Humira, kommer läkaren att undersöka dig för tecken och symtom på tuberkulos innan behandling med Humira 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 din läkare om du någonsin har haft tuberkulos, eller om du har varit in 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, viktminskning, apati, lätt feber), eller om någon annan infektion uppkommer under eller efter behandlingen, måste du genast berätta detta för din läkare.

- Tala om för din läkare ifall du bor eller reser i regioner där svampinfektioner såsom histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos är ständigt närvarande (endemiska).

- Upplys din läkare om du tidigare har haft problem med återkommande infektioner eller andra åkommor som ökar risken för infektioner.

- Tala om för din läkare ifall du är bärare av hepatit B virus (HBV), ifall du har en aktiv HBV-infektion eller om du tror att du löper risk att få HBV. Din läkare bör testa dig för Hepatit B. Humira, 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.

- Om du är över 65 år kan du vara mer känslig för infektioner då du använder Humira. Du och din läkare ska vara särskilt uppmärksamma på tecken på infektion då du behandlas med Humira. Det är viktigt att tala om för din läkare om du får symtom på infektion, såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär.

- Om du snart ska genomgå en operation eller ett tandingrepp, informera din läkare om att du tar Humira. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda Humira.

- Om du har eller utvecklar en demyelinerande sjukdom såsom multipel skleros (MS), kommer din läkare att göra en bedömning om du kan få eller ska fortsätta behandlas med Humira. 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.

- Vissa vacciner kan orsaka infektioner och ska inte ges under behandlingen med Humira. Kontrollera med din läkare innan du vaccineras. Det rekommenderas att barn, om möjligt, vaccineras enligt gällande riktlinjer för allmän vaccination före behandling med Humira påbörjas. Om du har fått Humira 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 om att du använde Humira under din graviditet så att de kan bestämma när ditt nyfödda barn ska vaccineras.

- Om du har mild hjärtsvikt och behandlas med Humira, måste dina hjärtproblem övervakas noggrant av din läkare. Det är viktigt att tala om för din läkare om du har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma. Om du utvecklar nya symtom eller om dina symtom på hjärtsvikt förvärras (t.ex. andfåddhet eller svullna fötter), måste du kontakta din läkare omedelbart. Din läkare kommer att avgöra om du bör få Humira.

- Hos vissa patienter klarar inte kroppen att tillverka tillräckligt antal blodceller som hjälper din kropp att bekämpa infektioner eller stoppa blödningar. Om du får feber som inte går ner, får blåmärken eller blöder lätt eller ser mycket blek ut bör du omedelbart ringa din läkare. Din läkare kan då besluta att behandlingen ska avbrytas.

- Mycket sällsynta fall av vissa cancertyper har förekommit hos barn och vuxna som behandlas med Humira eller andra TNF-blockerare. Patienter med svårare reumatoid artrit som har haft sjukdomen under längre tid kan ha en förhöjd risk att utveckla lymfom (cancer som påverkar lymfsystemet) och leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg). Om du behandlas med Humira 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 Humira. Vissa av dessa patienter behandlades också med azatioprin eller 6-merkaptopurin. Berätta för din läkare om du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin tillsammans med Humira. Även fall av icke-melanom hudcancer har förekommit hos patienter som behandlas med Humira. Om nya hudsår uppstår under eller efter behandling eller ifall existerande hudsår ändrar utseende, berätta detta för din läkare.

- Det har förekommit andra cancerformer än lymfom, hos de patienter med en särskild lungsjukdom kallad kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och som behandlas med andra TNF-blockerare. Om du har KOL, eller är storrökare, ska du diskutera med din läkare huruvida det är lämpligt att behandla dig med TNF-blockerare.

- I sällsynta fall kan behandling med Humira ge ett lupusliknande syndrom. Kontakta din läkare om symtom som ihållande, oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet uppstår.

Barn och ungdomar

- Vaccinationer: om möjligt så ska ditt barn ha fått alla vaccinationer innan Humira börjar användas.

- Ge inte Humira till barn under 2 år med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit.

Andra läkemedel och Humira

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Humira 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).

Du ska inte använda Humira tillsammans med läkemedel som innehåller de aktiva substanserna anakinra eller abatacept på grund av den ökade risken för allvarliga infektioner. Om du har frågor, vänligen kontakta din läkare.

Graviditet och amning

- Du bör överväga att använda adekvat preventivmetod för att förhindra graviditet när du använder Humira och fortsätta använda det i minst 5 månader efter den sista behandlingen med Humira.
- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.
- Humira ska endast användas under graviditet om det behövs.
- Enligt en graviditetsstudie fanns ingen ökad risk för fosterskador när mamman hade fått Humira under graviditeten jämfört med mammor med samma sjukdom som inte använt Humira.
- Humira kan användas under amning.
- Om du får Humira 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 Humira under din graviditet innan ditt nyfödda barn ska vaccineras. (För mer information om vacciner se avsnittet ”Varningar och försiktighet”).

Körförmåga och användning av maskiner

Humira kan ha en liten påverkan på din förmåga att köra bil, cykla eller använda maskiner. En känsla av att rummet snurrar samt synstörningar kan inträffa när Humira används.

Humira innehåller natrium

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 Humira

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Din läkare kan ordinera en annan styrka av Humira om du barn behöver en annan dos.

<u>Vuxna med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska bevis på ankyloserande spondylit</u>

Humira injiceras under huden (subkutan användning). Den vanliga doseringen för vuxna med reumatoid artrit, ankyloserande spondylit, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit, och för patienter med psoriasisartrit är 40 mg adalimumab givet varannan vecka som en enkel dos.

Vid reumatoid artrit används metotrexat tillsammans med Humira. Om din läkare beslutar att metotrexat inte är lämpligt kan Humira användas ensamt.

Om du har reumatoid artrit och du inte får metotrexat tillsammans med Humira så kan din läkare besluta att ge dig 40 mg adalimumab varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

<u>Barn, ungdomar och vuxna med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit</u>

Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger från 10 kg upp till 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Humira är 20 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Humira är 40 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna med entesitrelaterad artrit

Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger från 15 kg upp till 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Humira är 20 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna från 6 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Humira är 40 mg varannan vecka.

Vuxna med psoriasis

Den vanliga doseringen 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 Humira så länge som din läkare ordinerar detta. Beroende på hur du svarar på behandlingen kan din läkare 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 upp till 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Humira 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 Humira 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 doseringen 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 din läkares 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 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Humira 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 du inte svarar tillräckligt på Humira 40 mg varannan vecka kan din läkare öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Det rekommenderas att du 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 på samma dag) initialt vid vecka 0 följt av 40 mg varannan vecka två veckor senare. Ifall en snabbare förbättring är

nödvändig, kan din läkare ge dig en startdos på 160 mg vecka 0 (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. Beroende på hur du svarar, kanske din läkare ökar 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 ditt barns läkare förskriva en startdos av 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. Beroende på hur ditt barn reagerar så 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 (som två 40 mg injektioner på samma dag) initialt följt av 40 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs så kan ditt barns läkare förskriva en startdos av 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. Beroende på hur ditt barn reagerar så kan ditt barns läkare öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Vuxna med ulcerös kolit

Den vanliga doseringen med Humira för vuxna med ulcerös kolit är 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller som två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd) vid vecka 0 och 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) vecka 2 samt därefter 40 mg varannan vecka. Beroende på hur du svarar 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 Humira är 80 mg (som två 40 mg injektioner samma dag) initialt, följs 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 Humira 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.

Vuxna med uveit utan infektion

Den vanliga doseringen för vuxna med uveit utan infektion 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 Humira så länge som din läkare ordinerar detta.

Vid uveit utan infektion kan kortikosteroider, eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet, fortsätta att tas under behandling med Humira. Humira kan även ges ensamt.

Barn och ungdomar från 2 års ålder med kronisk uveit utan infektion

Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger mindre än 30 kg

Den vanliga doseringen av Humira är 20 mg varannan vecka tillsammans med metotrexat.

Läkare kan också ordinera en startdos på 40 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen.

Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den vanliga doseringen av Humira är 40 mg varannan vecka tilsammans med metotrexat.

Läkaren kan också ordinera en startdos på 80 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen.

Hur Humira ges

Humira ges via en injektion under huden (via subkutan injektion).

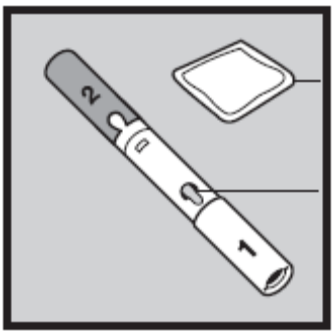
Injicera Humira själv

Följande instruktioner förklarar hur du ger dig själv en Humirainjektion med den förfyllda injektionspennan. Läs noggrant instruktionen och följ den steg för steg. Du kommer att instrueras av din läkare eller hans/hennes assistent angående tekniken för självinjicering. 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 vän.

Vad ska jag göra innan jag ger mig själv en subkutan injektion av Humira?

1. Tvätta dina händer grundligt.
2. Ta fram en bricka som innehåller en injektionspenna med Humira från kylskåpet.
3. Skaka eller tappa inte injektionspennan.
4. Lägg fram följande saker på en ren yta.

    - En injektionspenna med Humira
    - En spritsudd

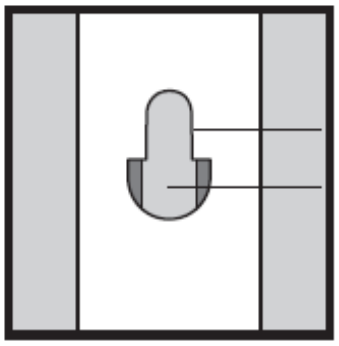


Spritsudd

Fönster

5. Titta på utgångsdatumet på injektionspennans etikett (EXP). Använd inte produkten efter den månad och det år som visas.

6. Håll injektionspennan med det grå skyddshöljet (märkt ‘1’) riktad uppåt. Kontrollera utseendet på Humira vätskan genom fönstret på sidan av injektionspennan. Den måste vara klar och genomskinlig. Om den är grumlig eller missfärgad eller har flagor eller partiklar i sig, får du inte använda den. Använd inte en injektionspenna som är frusen eller om den har legat i direkt solljus. Ta endast bort det grå skyddshöljet och det plommonfärgade skyddshöljet **direkt** före en injektion.



Fönster

Klar lösning i spruta

Var ska jag ge injektionen?

1. Välj ett ställe på ditt lår eller din mage (förutom området runt naveln).

2. Byt stället som du injicerar varje gång så att du inte blir öm på ett område. Varje ny injektion ska ges minst 3 cm från det förra injektionsstället.

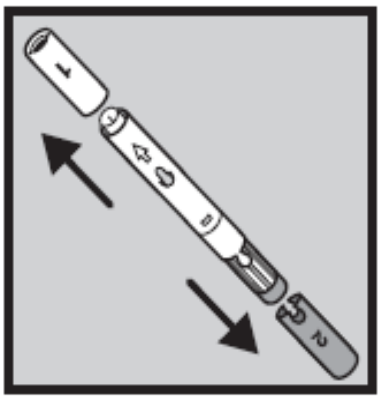
3. Injicera inte i ett område där huden är röd, har blåmärke eller är hård. Detta kan betyda att området är infekterat.

Hur ger jag injektionen?

1. Torka av huden genom att använda den medskickade spritsudden, använd en cirklande rörelse. Rör inte området igen före injektionen.

2. Ta endast bort både det grå skyddshöljet och det plommonfärgade skyddshöljet **direkt** före en injektion. Håll den grå delen av injektionspennan med en hand. Placera handen på mittersta delen av pennan så att varken det gråa skyddshöljet (1) eller det plommonfärgade skyddshöljet (2) är täckt. Håll injektionspennan med det grå skyddshöljet (1) pekandes uppåt. Med din andra hand, dra av det grå skyddshöljet (1) rakt ut och kasta detta,kontrollera att det lilla svarta nålskyddet över sprutan följde med skyddshöljet. Om några små droppar vätska kommer ut från

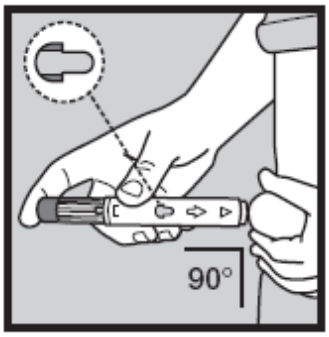
nålen så är det ingen fara. Den vita nåldelen syns nu. Försök inte röra nålen som finns i cylindern. **SÄTT INTE PÅ KORKEN IGEN** eftersom du kan skada nålen på insidan.

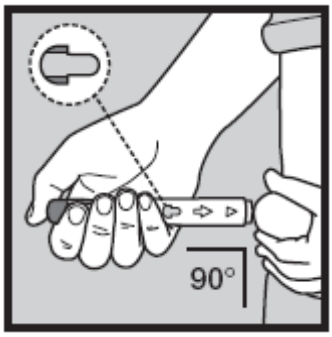


3. Dra bort det plommonfärgade säkerhetshöljet (märkt '2') så att den plommonfärgade aktiveringsknappen syns. Injektionspennan är nu färdig att användas. Tryck inte på aktiveringsknappen förrän du har satt den på plats mot huden eftersom detta gör att läkemedlet sprutas ut. **SÄTT INTE PÅ KORKEN IGEN eftersom det kan få enheten att avfyras.**

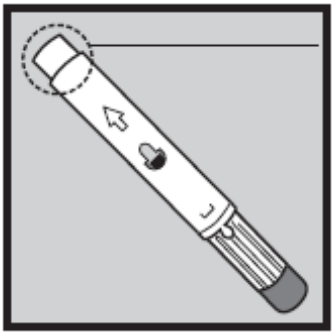
Att injicera

1. Ta försiktigt tag i en bit av den rengjorda hudytan med ena handen och håll stadigt (se nedan).
2. Placera den vita änden av injektionspennan i en rät vinkel (90 grader) mot huden, så att du kan se fönstret. Förekomst av en eller flera bubblor i fönstret är normalt.
3. När du håller cylindern på injektionspennan, tryck försiktigt ner mot injektionsstället (håll på samma ställe utan att röra den).
4. När du är redo att injicera (se nedan), tryck ner den plommonfärgade knappen på toppen med pekfingret eller tummen. Du kommer då att höra ett högt 'klick' då nålen frisläpps, och du kommer att känna ett litet stick då nålen kommer fram.
5. Fortsätt att hålla injektionspennan med ett stadigt tryck mot huden i ungefär **10 sekunder för att vara säker på en fullständig injektion.** Ta inte bort injektionspennan förrän injektionen är färdig.

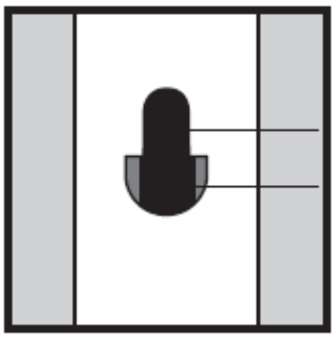




6. Du kommer att se en gul indikator flytta sig in i fönstret under injektionen. Injektionen är klar då den gula indikatorn slutat flytta sig. Den gula indikatorn är en del av kolven till injektionspennan. Om den gula indikatorn inte visas i fönstret, har inte kolven flyttats fram korrekt och injektionen är inte komplett.
7. Lyft injektionspennan rakt upp från injektionsstället. Det vita nålskyddet åker ner ner över nålen och låser sig över nålspetsen. Försök inte att vidröra nålen. Det vita nålskyddet är där för att skydda dig från att röra nålen.



Vitt nålskydd



Fönster

Gul synlig indikator

8. En liten blödning kan uppstå. Du kan trycka en bomullstuss eller en bit gasbinda på injektionsstället i 10 sekunder. Gnugga inte injektionsstället. Använd ett plåster om du vill.

Kasta använt material

- Använd endast varje injektionspenna för en injektion. Sätt inte tillbaks något utav skyddshöljena på injektionspennan.
- Efter att ha injicerat Humira, släng genast den använda injektionspennan i en speciell behållare som din läkare, sköterska eller apotekspersonal har instruerat dig.
- Förvara denna behållare utom syn- och räckhåll för barn.

Om du har använt mer Humira än du borde

Om du råkar injicera Humira oftare än din läkare eller apotekspersonal har ordinerat, kontakta din läkare eller apotekspersonal och berätta att du har tagit för mycket. Ta alltid med dig den yttre kartongen eller injektionspennan, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Humira

Om du glömmer bort att ge dig själv en injektion, ska du ta en dos av Humira 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 Humira

Beslutet att sluta använda Humira ska diskuteras med din läkare. Dina symtom kan återkomma då behandlingen avslutas.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. De flesta biverkningar är milda till måttliga. Vissa kan emellertid vara allvarliga och kräva behandling. Biverkningar kan uppträda upp till minst 4 månader efter den sista Humira injektionen.

Tala omedelbart om för din läkare om du märker något av följande
- allvarliga utslag, nässelutslag eller andra tecken på allergisk reaktion;
- svullet ansikte, svullna händer, fötter;
- ansträngd andning, svårt att svälja;
- andnöd vid ansträngning eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar.

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;
- hosta;
- stickningar;
- känselbortfall;
- dubbelseende;
- arm eller bensvaghet;
- en bula eller ett öppet sår som inte läker;
- tecken och symtom på blodsjukdomar såsom långvarig feber, blåmärken, blödning, blekhet.

Symtomen som beskrivs ovan kan vara tecken på biverkningar som beskrivs nedan och som har observerats vid användning av Humira.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- reaktioner på injektionsstället (inklusive smärta, svullnad, rodnad eller klåda);
- luftvägsinfektioner (inklusive förkylning, rinnande näsa, bihåleinflammation, lunginflammation);
- huvudvärk;
- buksmärta;
- illamående och kräkning;
- hudutslag;
- muskel- och skelettsmärta.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning och influensa);
- infektioner i tarmarna (inklusive gastroenterit);
- hudinfektioner (inklusive cellulit och bältros);
- öroninfektioner;
- muninfektioner (inklusive tandinfektioner och herpes på läpparna);
- infektioner i könsorganen;
- urinvägsinfektioner;
- svampinfektioner;
- ledinfektioner;
- godartade tumörer;
- hudcancer;
- allergiska reaktioner (inklusive säsongsallergi);
- uttorkning;
- humörsvängningar (inklusive depression);
- oro;
- problem att sova;
- känselstörningar såsom stickningar, myrkrypningar eller domning;
- migrän;
- nervrotskompression (inklusive smärta i korsryggen och bensmärta);
- synstörningar;
- ögoninflammation;
- inflammation i ögonlocket och ögonsvullnad;
- yrsel;
- känsla av att hjärtat slår snabbt;
- högt blodtryck;
- rodnad;
- blödning (blodansamling utanför blodkärlen);

- hosta;
- astma;
- andfåddhet;
- blödning i magtarmkanalen;
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppblåsthet, halsbränna);
- magsyre-reflux (sura uppstötningar);
- torra ögon och torr mun;
- klåda;
- kliande utslag;
- blåmärken;
- hudinflammation (såsom eksem);
- sköra finger- och tånaglar;
- ökad svettning;
- håravfall;
- nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis;
- muskelspasmer;
- blod i urinen;
- njurproblem;
- bröstsmärta;
- ödem (vätskeansamling);
- feber;
- sänkt antal blodplättar (trombocyter) vilket ökar risken för blödning eller blåmärken;
- försämrad läkning.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- opportunistiska infektioner (vilket inkluderar tuberkulos och andra infektioner som kan uppstå då motståndet mot sjukdomarna är sänkt);
- neurologiska infektioner (inklusive hjärnhinneinflammation orsakad av virus);
- ögoninfektioner;
- bakterieinfektioner;
- divertikulit (inflammation och infektion av tjocktarmen);
- cancer;
- cancer som påverkar lymfsystemet;
- melanom;
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (oftast som sarkoidos);
- vaskulit (inflammation i blodkärlen);
- skakningar;
- neuropati (nervsjukdom);
- stroke (slaganfall);
- hörselbortfall, ringande öron;
- känsla av att hjärtat slår oregelbundet såsom ett missat hjärtslag;
- hjärtproblem som kan orsaka andfåddhet eller svullna fötter;
- hjärtinfarkt;
- ett bråck i den stora artärväggen, inflammation och koagel i en ven, blockering av ett blodkärl;
- lungsjukdom som ger andfåddhet (inklusive lunginflammation);
- lungemboli(blockering i en lungartär);
- pleural effusion (onormal vätskeansamling mellan lungor och bröstkorg);
- inflammation i bukspottkörteln som orsakar svår smärta i buken och ryggen;
- svårighet att svälja;
- ansiktsödem (vätskeansamling i ansiktet);
- gallblåseinflammation, gallstenar;
- fettlever;
- nattliga svettningar;

- ärr;
- 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 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);
- hjärtat slutar pumpa;
- lungfibros (ärrbildning i lungan);
- hål på tarmen;
- hepatit;
- reaktivering av hepatit B;
- autoimmun hepatit (leverinflammation orsakad av kroppens eget immunsystem);
- kutan vaskulit (inflammation av blodkärlen i huden);
- Stevens-Johnson syndrom (tidiga symtom inkluderar sjukdomskänsla, feber, huvudvärk och hudutslag);
- ansiktsödem associerad med allergiska reaktioner;
- erytema multiforme (inflammatoriska hudutslag);
- lupus-liknande syndrom (ihållande, oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet);
- angioödem (lokal svullnad av huden);
- lichenoida hudreaktioner (kliande röd-lila hudutslag).

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- hepatosplenisk T-cellslymfom (en sällsynt blodcancer som ofta är dödlig);
- Merkel-cellcarcinom (en sorts hudcancer);
- Kaposis sarkom, en sällsynt cancer förknippad med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposis sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden;
- leversvikt;
- förvärrande av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (ser ut som hudutslag och åtföljs av muskelsvaghet);
- viktökning (för de flesta patienter var viktökningen liten).

Vissa biverkningar som observerats med Humira kanske inte uppvisar symtom och kan endast påvisas genom blodprover. Dessa inkluderar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- låga blodvärden för vita blodceller;
- låga blodvärden för röda blodceller;
- förhöjda lipider i blodet;
- förhöjda leverenzymer.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- höga blodvärden för vita blodceller;
- låga blodvärden för blodplättar;
- förhöjd urinsyra i blodet;
- avvikande blodvärden för natrium;
- låga blodvärden för kalcium;
- låga blodvärden för fosfat;
- högt blodsocker;
- höga blodvärden för laktatdehydrogenas;
- autoantikroppar närvarande i blodet;
- låga blodvärden för kalium.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- förhöjda värden av bilirubin (blodprov av levern).

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)

- låga blodvärden för vita blodceller, röda blodceller och blodplättar.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Humira ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etikett/blister/kartong efter EXP.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Får inte frysas. Förvara injektionspennan i ytterkartongen.
Ljuskänsligt.

Alternativ förvaring:

Vid behov (till exempel om du reser), så kan en Humira injektionspenna förvaras vid rumstemperatur (upp till 25°C) under högst 14 dagar – säkerställ att den skyddas från ljus.
Då den tas ur kylskåpet för förvaring i rumstemperatur, **måste pennan användas inom 14 dagar eller kasseras**, även om den stoppas tillbaks i kylskåpet.

Du ska skriva upp datumet då pennan 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.
De andra innehållsämnena är mannitol, citronsyramonohydrat, natriumcitrat, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Humira 40 mg injektionsvätska för injektion i förfyllda injektionspennor kommer i en steril lösning med 40 mg adalimumab löst i 0,8 ml lösning.

Humira förfylld injektionspenna är en engångs grå- och plommonfärgad penna som innehåller en glasspruta med Humira. Det finns två höljen – en är grå och märkt '1' och den andra är plommonfärgad och märkt '2'. Det finns ett fönster på bägge sidor av pennan genom vilka man kan se Humira lösningen i sprutan.

Humira förfylld injektionspenna finns tillgänglig i förpackningar innehållande 1, 2, 4, och 6 injektionspennor. Förpackingen med 1 förfylld injektionspenna innehåller 2 spritsuddar (1 extra). De andra förpackningarna 2, 4 och 6 förfyllda injektionspennor innehåller 1 spritsudd till varje penna.

Alla förpackningar kanske inte marknadsförs.

Humira kan finnas tillgänglig som injektionsflaska, förfylld spruta och/eller som förfylld injektionspenna.

Innehavare av godkännande för försäljning

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Tillverkare

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Kontakta lokal företrädare för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 37278 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Denna text ändrades senast MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

För att beställa en kopia av denna bipacksedel i förstorad text eller få texten uppläst, kontakta lokal företrädare för innehavaren av godkännandet för försäljning.

Bipacksedel: Information till patienten

Humira 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 du börjar använda Humira och under behandling med Humira. Behåll detta **Patientkort**.
- Om du har några 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 Humira är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Humira
3. Hur du använder Humira
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Humira ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Att injicera Humira

1. Vad Humira är och vad det används för

Humira innehåller den aktiva substansen adalimumab.

Humira används för behandling av
- Reumatoid artrit (ledgångsreumatism)
- Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (barnreumatisk ledsjukdom)
- Entesitrelaterad artrit(muskel-, senfästes- och ledinflammation)
- Ankyloserande spondylit(reumatisk sjukdom med inflammation i ryggradens leder)
- Axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit(reumatisk sjukdom med inflammation i axeln)
- Psoriasisartrit
- Plackpsoriasis
- Hidradenitis suppurativa (inflammation i huden)
- Crohns sjukdom (inflammation i tarmen)
- Ulcerös kolit (inflammation i tjocktarmen)
- Icke-infektiös uveit (uveit utan infektion, inflammation i ögat)

Den aktiva substansen i Humira, adalimumab, är en monoklonal antikropp från människa. Monoklonala antikroppar är proteiner som fäster vid ett specifikt mål.

Målet för adalimumab är ett protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNFα), som är involverat i immunförsvaret och finns i förhöjda nivåer vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan. Genom att binda till TNFα, kan Humira minska den inflammatoriska processen vid dessa sjukdomar.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Humira används för att behandla måttlig till svår reumatoid artrit hos vuxna. Du kanske först får andrasjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedelkommer du att få Humira.

Humira kan också användas för att behandla svår, aktiv och progressiv (fortskridande) reumatoid artrit som inte tidigare behandlats med metotrexat.

Humira kan bromsa den skada i lederna som den inflammatoriska sjukdomen orsakar och göra lederna mer rörliga.

Din läkare kommer att avgöra om Humira ska ges tillsammans med metotrexat eller ensamt.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Humira används för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos patienter från 2 års ålder. Du kanske först får andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt kommer du att få Humira.

Din läkare kommer att avgöra om Humira ska ges tillsammans med metotrexat eller ensamt.

Entesitrelaterad artrit

Entesitrelaterad artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna och där senor fäster till benet.

Humira används för att behandla entesitrelaterad artrit hos patienter från 6 års ålder. Du kanske först får andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

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.

Humira används för att behandla svår ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska förändringar av ankyloserande spondylit hos vuxna. Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna som vanligtvis förknippas med psoriasis.

Humira används för att behandla psoriasisartrit hos vuxna. Humira kan bromsa den skada i lederna som sjukdomen orsakar och göra lederna mer rörliga. Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

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.

Humira används för att behandla
- måttlig till svår kronisk plackpsoriasis hos vuxna och
- svår kronisk plackpsoriasis hos barn och ungdomar 4–17 år där lokal behandling och ljusbehandling inte har fungerat tillräckligt bra eller inte är lämpligt.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (ibland kallat acne inversa) är en kronisk och ofta smärtsam inflammatorisk hudsjukdom. Symtomen kan vara ömma noduli (knölar) och abscesser (bölder) som kan läcka var. Sjukdomen påverkar vanligen specifika områden av huden, t.ex. under brösten, armhålorna, insidan av låren, ljumsken och rumpan. Ärrbildning kan också uppstå i de påverkade områdena.

Humira används för att behandla
- måttlig till svår hidradenitis suppurativa hos vuxna och
- måttlig till svår hidradenitis suppurativa hos ungdomar 12–17 år.

Humira kan minska antalet knölar och bölder som sjukdomen orsakar samt smärtan som ofta är kopplad till sjukdomen. Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

Crohns sjukdom

Crohns sjukdom är en inflammatorisk sjukdom i matsmältningssystemet.

Humira används för att behandla
- måttlig till svår Crohns sjukdom hos vuxna och
- måttlig till svår Crohns sjukdom hos barn och ungdomar 6–17 år.

Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

Ulcerös kolit

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen.

Humira används för att behandla
- måttlig till svår ulcerös kolit hos vuxna och
- måttlig till svår ulcerös kolit hos barn och ungdomar 6–17 år.

Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

Uveit utan infektion

Uveit är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat.

Humira används för att behandla
- vuxna med uveit utan infektion där inflammationen påverkar bakre delen av ögat
- barn från 2 års ålder med kronisk uveit utan infektion där inflammationen påverkar främre delen av ögat

Inflammationen kan leda till försämrad syn och/eller förekomst av floaters i ögat (svarta prickar eller stripiga linjer som rör sig över synfältet). Humira fungerar genom att minska denna inflammation.

Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

2. Vad du behöver veta innan du använder Humira

Använd inte Humira:

- Om du är allergisk mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

- Om du har aktiv tuberkulos eller andra allvarliga infektioner (se ”Varningar och försiktighet”). Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har symtom på infektioner, till exempel feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem.

- Om du har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att berätta för din läkare om du har eller har haft ett allvarligt hjärtproblem (se ”Varningar och försiktighet”).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Humira.

Allergiska reaktioner

- Om du får allergiska reaktioner med symtom såsom trånghetskänsla i bröstet, väsande andning, yrsel, svullnad eller utslag, ska du sluta injicera Humira och kontakta din läkare omgående eftersom dessa reaktioner i sällsynta fall kan vara livshotande.

Infektioner

- Om du har någon infektion, inklusive kroniska infektioner eller en infektioni en viss kroppsdel (till exempel bensår) måste du rådgöra med din läkare innan du börjar med Humira. Om du är osäker, kontakta din läkare.

- Du kanske lättare får infektioner medan du får behandling med Humira. Denna risk kan öka ifall du har problem med dina lungor. Dessa infektioner kan vara allvarliga och inkluderar:

    - tuberkulos
    - infektioner orsakade av virus, svamp, parasiter eller bakterier
    - allvarlig infektion i blodet (sepsis)

  I sällsynta fall kan dessa bli livshotande. Det är viktigt att berätta för din läkare om du får symtom såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda Humira.

- Tala om för din läkare ifall du bor eller reser i regioner där svampinfektioner (till exempel histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos) är mycket vanliga.

- Tala om för din läkare om du har haft infektioner som återkommer eller andra åkommor som ökar risken för infektioner.

- Om du är över 65 år kan du vara mer känslig för att få infektioner medan du använder Humira. Du och din läkare ska vara särskilt uppmärksamma på tecken på infektion medan du behandlas med Humira. Det är viktigt att tala om för din läkare om du får symtom på infektion, såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär.

Tuberkulos

- Det är mycket viktigt att du berättar för din läkare om du någonsin har haft tuberkulos, eller om du har varit i nära kontakt med någon som har haft tuberkulos. Om du har aktiv tuberkulos, använd inte Humira.

    - Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Humira, kommer läkaren att undersöka dig för tecken och symtom på tuberkulos innan behandling med Humira påbörjas. Denna inkluderar en omfattande sjukdomshistoria och lämpliga undersökningar (till exempel lungröntgen och ett tuberkulintest). Utförandet och resultaten av dessa tester ska anges på ditt **Patientkort.**
    - Tuberkulos kan utvecklas under behandling även om du har fått behandling för att förebygga tuberkulos.
    - Om symtom på tuberkulos (till exempel ihållande hosta, viktminskning, brist på energi, lätt feber), eller om någon annan infektion uppkommer under eller efter behandlingen, måste du genast berätta detta för din läkare.

Hepatit B

- Tala om för din läkare ifall du är bärare av hepatit B virus (HBV), ifall du har en aktiv HBV-infektion eller om du tror att det finns risk för dig att få HBV.
    - Din läkare bör testa dig för Hepatit B. Hos patienter som bär på HBV kan Humira göra så att viruset blir aktivt igen.
    - I vissa sällsynta fall, speciellt ifall du tar andra läkemedel som hämmar immunsystemet, kan reaktivering av HBV vara livshotande.

Operationer eller tandingrepp

- Om du snart ska genomgå en operation eller ett tandingrepp, informera din läkare om att du tar Humira. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda Humira.

Demyelinerande sjukdom

- Om du har eller utvecklar en demyelinerande sjukdom (en sjukdom som påverkar de isolerande lagren runt nerverna, såsom multipel skleros (MS)), kommer din läkare att avgöra om du kan få eller ska fortsätta behandlas med Humira. Berätta omedelbart för din läkare om du får symtom så som ändringar i synen, svaghet i armar eller ben, eller domningar eller stickningar någonstans på kroppen.

Vaccinationer

- Vissa vacciner kan orsaka infektioner och ska inte ges under behandlingen med Humira.

    - Kontrollera med din läkare innan du vaccineras.
    - Det rekommenderas att barn, om möjligt, vaccineras enligt gällande riktlinjer för allmän vaccination före behandling med Humira påbörjas.
    - Om du har fått Humira under din graviditet kan ditt nyfödda barn ha en ökad risk för att få en sådan infektion i upp till fem månader efter den sista Humiradosen du fick under graviditeten. Det är viktigt att du berättar för barnläkaren och annan sjukvårdspersonal om att du använde Humira under din graviditet så att de kan bestämma när ditt nyfödda barn ska vaccineras.

Hjärtsvikt

- Om du har mild hjärtsvikt och behandlas med Humira, måste dina hjärtproblem övervakas noggrant av din läkare. Det är viktigt att tala om för din läkare om du har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma. Om du utvecklar nya symtom eller om dina symtom på hjärtsvikt förvärras (t.ex. andfåddhet eller svullna fötter), måste du kontakta din läkare omedelbart. Din läkare kommer att avgöra om du bör få Humira.

Feber, blåmärken, blödning eller blekhet

- Hos vissa patienter klarar inte kroppen att tillverka tillräckligt antal blodceller som hjälper din kropp att bekämpa infektioner eller stoppa blödningar. Din läkare kan då besluta att behandlingen ska avbrytas. Om du får feber som inte går ner, får blåmärken eller blöder lätt eller ser mycket blek ut,ring din läkare omedelbart.

Cancer

- Mycket sällsynta fall av vissa cancertyper har förekommit hos barn och vuxna som behandlas med Humira eller andra TNF-blockerare.
    - Patienter med svårare reumatoid artrit som har haft sjukdomen under längre tid kan ha en förhöjd risk att utveckla lymfom (cancer som påverkar lymfsystemet) och leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg).
    - Om du behandlas med Humira så kanske risken ökar för att utveckla lymfom, leukemi eller annan cancertyp. Vid sällsynta tillfällen har en ovanlig och allvarlig typ av lymfom observerats hos patienter som använder Humira. Vissa av dessa patienter behandlades också med azatioprin eller 6-merkaptopurin.
    - Berätta för din läkare om du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin tillsammans med Humira.
    - Fall av icke-melanom hudcancer har förekommit hos patienter som behandlas med Humira.
    - Om nya hudsår uppstår under eller efter behandling eller ifall befintliga hudsår ändrar utseende, berätta detta för din läkare.

- Det har förekommit andra cancerformer än lymfom, hos de patienter med en särskild lungsjukdom kallad kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och som behandlas med andra TNF-blockerare. Om du har KOL, eller är storrökare, ska du diskutera med din läkare huruvida det är lämpligt att behandla dig med TNF-blockerare.

Autoimmuna sjukdomar

- I sällsynta fall kan behandling med Humira ge ett lupusliknande syndrom. Kontakta din läkare om symtom som ihållande, oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet uppstår.

Barn och ungdomar

- Vaccinationer: om möjligt så ska ditt barn ha fått alla vaccinationer innan Humira börjar användas.

Andra läkemedel och Humira

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Du ska inte använda Humira tillsammans med läkemedel som innehåller de följande aktiva substanserna på grund av den ökade risken för allvarliga infektioner:
- anakinra
- abatacept.

Humira kan tas tillsammans med:
- metotrexat
- vissa sjukdomsmodifierande anti-reumatiska medel (till exempel sulfasalazin, hydroxiklorokin, leflunomid och guldberedningar för injektion)
- steroider eller smärtstillande läkemedel, inklusive icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID).

Om du har frågor, vänligen kontakta din läkare.

Graviditet och amning

- Du bör överväga att använda adekvat preventivmetod för att förhindra graviditet när du använder Humira och fortsätta använda det i minst 5 månader efter den sista behandlingen med Humira.
- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.
- Humira ska endast användas under graviditet om det behövs.
- Enligt en graviditetsstudie fanns ingen ökad risk för fosterskador när mamman hade fått Humira under graviditeten jämfört med mammor med samma sjukdom som inte använt Humira.
- Humira kan användas under amning.
- Om du får Humira 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 Humira under din graviditet innan ditt nyfödda barn ska vaccineras. (För mer information om vacciner se avsnittet ”Varningar och försiktighet”).

Körförmåga och användning av maskiner

Humira kan ha en liten påverkan på din förmåga att köra bil, cykla elleranvända maskiner. En känsla av att rummet snurrar samt synstörningar kan inträffa när Humira används.

3. Hur du använder Humira

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

De rekommenderade doserna av Humira för varje godkänt användningsområde visas i tabellen nedan. Din läkare kan ordinera en annan styrka av Humira om du behöver en annan dos.

Reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska bevis på ankyloserande spondylit		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Vuxna	40 mg varannan vecka	Vid reumatoid artrit används metotrexat tillsammans med Humira. Om din läkare beslutar att metotrexat inte är lämpligt kan Humira användas ensamt. Om du har reumatoid artrit och du inte får metotrexat tillsammans med Humira kan din läkare besluta att ge dig 40 mg Humira varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Barn, ungdomar och vuxna från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Ej tillämpbart
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger från 10 kg upp till 30 kg	20 mg varannan vecka	Ej tillämpbart

Entesitrelaterad artrit		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Barn, ungdomar och vuxna från 6 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Ej tillämpbart
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger från 15 kg upp till 30 kg	20 mg varannan vecka	Ej tillämpbart

Plackpsoriasis		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Vuxna	En startdos på 80 mg (två 40 mg injektioner under samma dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen.	Om du svarar otillräckligt på behandlingen kan din läkare öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar 4–17 år som väger 30 kg eller mer	En startdos på 40 mg, följt av 40 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Ej tillämpbart
Barn och ungdomar 4–17 år som väger från 15 kg upp till 30 kg	En startdos på 20 mg, följt av 20 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.	Ej tillämpbart

Hidradenitis suppurativa		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Vuxna	En startdos på 160 mg (fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag) två veckor senare. Efter ytterligare två veckor fortsätter behandlingen med en dos på 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka, enligt din läkares ordination.	Det rekommenderas att du använder en bakteriedödande lösning dagligen på de områden som är påverkade.
Ungdomar 12–17 år som väger 30 kg eller mer	En startdos på 80 mg (två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg varannan vecka med start en vecka senare.	Om du inte svarar tillräckligt på Humira 40 mg varannan vecka kan läkare öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. Det rekommenderas att du dagligen använder en bakteriedödande lösning på de påverkade områdena.

Crohns sjukdom		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Barn, ungdomar och vuxna från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer	En startdos på 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag), följt av 40 mg två veckor senare. Ifall en snabbare förbättring är nödvändig, kan din läkare ge dig en startdos på 160 mg (fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Läkare kan öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg	En startdos på 40 mg, följt av 20 mg två veckor senare. Ifall en snabbare förbättring är nödvändig, kan din läkare ge dig en startdos på 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag), följt av 40 mg två veckor senare.	Läkare kan öka doseringsfrekvensen till 20 mg varje vecka.

	Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.	

Ulcerös kolit		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Vuxna	En startdos på 160 mg (fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Läkare kan öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger mindre än 40 kg	En startdos på 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag), följt av 40 mg (en 40 mg injektion) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Du ska fortsätta ta din vanliga dos Humira, även efter att du fyllt 18 år.
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer	En startdos på 160 mg (fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd), följt av 80 mg (två 40 mg injektioner på en dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 80 mg varannan vecka.	Du ska fortsätta ta din vanliga dos Humira, även efter att du fyllt 18 år.

Uveit utan infektion		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Vuxna	En startdos på 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen.	Kortikosteroider eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet kan fortsätta att tas under behandling med Humira. Humira kan även ges ensamt.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger mindre än 30 kg	20 mg varannan vecka	Läkare kan ordinera en startdos på 40 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen 20 mg varannan vecka. Humira rekommenderas att användas tillsammans med metotrexat.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger minst 30 kg	40 mg varannan vecka	Läkare kan ordinera en startdos på 80 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen 40 mg varannan vecka. Humira rekommenderas att användas tillsammans med metotrexat.

Hur Humira ges

Humira ges som en injektion under huden (via subkutan injektion).

Detaljerade instruktioner för hur du injicerar Humira finns under avsnitt 7 ”Att injicera Humira”.

Om du har använt mer Humira än du borde

Om du råkar injicera Humira oftare än din läkare eller apotekspersonal har ordinerat, kontakta din läkare eller apotekspersonal och berätta för dem att du har tagit för mycket. Ta alltid med dig den yttre kartongen, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Humira

Om du glömmer bort att ge dig själv en injektion, ska du ta en dos av Humira 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 Humira

Beslutet att sluta använda Humira ska diskuteras med din läkare. Dina symtom kan återkomma om du slutar använda Humira.

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 Humira-injektionen.

Tala omedelbart om för din läkare om du märker något av följande

- allvarliga utslag, nässelutslag eller andra tecken på allergisk reaktion
- svullet ansikte, svullna händer, fötter
- ansträngd andning, svårt att svälja
- andnöd vid fysisk aktivitet eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar

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
- hosta
- stickningar
- känselbortfall
- dubbelseende
- arm eller bensvaghet
- en bula eller ett öppet sår som inte läker
- tecken och symtom på blodsjukdomar såsom långvarig feber, blåmärken, blödning, blekhet

Symtomen som beskrivs ovan kan vara tecken på biverkningar som beskrivs nedan och som har observerats vid användning av Humira.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- reaktioner på injektionsstället (inklusive smärta, svullnad, rodnad eller klåda)
- luftvägsinfektioner (inklusive förkylning, rinnande näsa, bihåleinflammation, lunginflammation)
- huvudvärk
- buksmärta
- illamående och kräkning
- hudutslag
- muskel- och skelettsmärta

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning och influensa);
- infektioner i tarmarna (inklusive gastroenterit)
- hudinfektioner (inklusive cellulit och bältros)
- öroninfektioner
- muninfektioner (inklusive tandinfektioner och herpes på läpparna)
- infektioner i könsorganen
- urinvägsinfektioner
- svampinfektioner
- ledinfektioner
- godartade tumörer
- hudcancer
- allergiska reaktioner (inklusive säsongsallergi)
- uttorkning
- humörsvängningar (inklusive depression)
- oro
- problem att sova
- känselstörningar såsom stickningar, myrkrypningar eller domning
- migrän
- nervrotskompression (inklusive smärta i korsryggen och bensmärta)
- synstörningar
- ögoninflammation
- inflammation i ögonlocket och ögonsvullnad
- yrsel
- känsla av att hjärtat slår snabbt
- högt blodtryck
- rodnad
- blödning (blodansamling utanför blodkärlen)
- hosta
- astma
- andfåddhet
- blödning i magtarmkanalen
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppblåsthet, halsbränna)
- magsyre-reflux (sura uppstötningar)
- torra ögon och torr mun
- klåda
- kliande utslag
- blåmärken
- hudinflammation (såsom eksem)
- sköra finger- och tånaglar
- ökad svettning
- håravfall
- nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis

- muskelspasmer
- blod i urinen
- njurproblem
- bröstsmärta
- ödem (svullnad)
- feber
- sänkt antal blodplättar (trombocyter) vilket ökar risken för blödning eller blåmärken
- försämrad läkning

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- opportunistiska infektioner (vilket inkluderar tuberkulos och andra infektioner som kan uppstå då motståndet mot sjukdomarna är sänkt)
- neurologiska infektioner (inklusive hjärnhinneinflammation orsakad av virus)
- ögoninfektioner
- bakterieinfektioner
- divertikulit (inflammation och infektion av tjocktarmen)
- cancer
- cancer som påverkar lymfsystemet
- melanom
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (oftast som sarkoidos)
- vaskulit (inflammation i blodkärlen)
- skakningar
- neuropati (nervsjukdom)
- stroke (slaganfall)
- hörselbortfall, ringande öron
- känsla av att hjärtat slår oregelbundet såsom ett missat hjärtslag
- hjärtproblem som kan orsaka andfåddhet eller svullna fötter
- hjärtinfarkt
- ett bråck i den stora artärväggen, inflammation och propp i en ven, blockering av ett blodkärl
- lungsjukdom som ger andfåddhet (inklusive lunginflammation)
- lungemboli(blockering i en lungartär)
- pleural effusion (onormal vätskeansamling mellan lungor och bröstkorg)
- inflammation i bukspottkörteln som orsakar svår smärta i buken och ryggen
- svårighet att svälja
- ansiktsödem (svullnad i ansiktet)
- gallblåseinflammation, gallstenar
- fettlever
- nattliga svettningar
- ärr
- 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 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)

- 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 av ansiktet) associerad med allergiska reaktioner
- erytema multiforme (inflammatoriska hudutslag)
- lupus-liknande syndrom (ihållande, oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet)
- angioödem (lokal svullnad av huden)
- lichenoida hudreaktioner (kliande röd-lila hudutslag)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- hepatosplenisk T-cellslymfom (en sällsynt blodcancer som ofta är dödlig)
- Merkel-cellcarcinom (en sorts hudcancer)
- Kaposis sarkom, en sällsynt cancer förknippad med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposis sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden
- leversvikt
- förvärrande av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (ser ut som hudutslag och åtföljs av muskelsvaghet)
- viktökning (för de flesta patienter var viktökningen liten)

Vissa biverkningar som observerats med Humira kanske inte uppvisar symtom och kan endast påvisas genom blodprover. Dessa inkluderar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- låga blodvärden för vita blodceller
- låga blodvärden för röda blodceller
- förhöjda fetter i blodet
- förhöjda leverenzymer

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- höga blodvärden för vita blodceller
- låga blodvärden för blodplättar
- förhöjd urinsyra i blodet
- avvikande blodvärden för natrium
- låga blodvärden för kalcium
- låga blodvärden för fosfat
- högt blodsocker
- höga blodvärden för laktatdehydrogenas
- autoantikroppar närvarande i blodet
- låga blodvärden för kalium

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- förhöjda värden av bilirubin (blodprov av levern)

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)

- låga blodvärden för vita blodceller, röda blodceller och blodplättar

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Humira ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etikett/blister/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) kan en Humira förfylld spruta förvaras vid rumstemperatur (upp till 25°C) under högst 14 dagar – säkerställ att den skyddas från ljus.
Då den tas ur kylskåpet för förvaring i rumstemperatur, **måste sprutan användas inom 14 dagar eller kasseras**, även om den stoppas tillbaks 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.
De andra innehållsämnena är mannitol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Humira 40 mg injektionsvätska i förfylld spruta kommer i en steril lösning med 40 mg adalimumab löst i 0,4 ml lösning.

Humira förfylld spruta är en glasspruta som innehåller en lösning med adalimumab.
Varje förpackning innehåller 1, 2, 4 eller 6 förfyllda sprutor för patientanvändning med respektive 1, 2, 4 eller 6 spritsuddar.

Alla förpackningar kanske inte marknadsförs.

Humira kan finnas tillgänglig som injektionsflaska, förfylld spruta och/eller som förfylld injektionspenna.

Innehavare av godkännande för försäljning

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Tillverkare

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Kontakta lokal företrädare för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 37278 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Denna text ändrades senast MM/ÅÅÅÅ

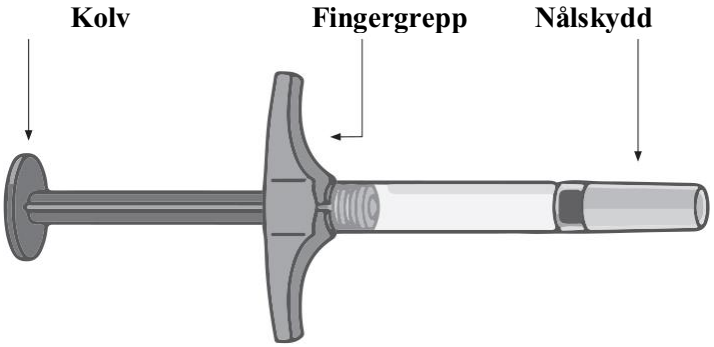
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

För att beställa en kopia av denna bipacksedel i förstorad text eller få texten uppläst, kontakta lokal företrädare för innehavaren av godkännandet för försäljning.

7. Att injicera Humira

- Följande instruktioner förklarar hur du ger dig själv en subkutan Humirainjektion med den förfyllda sprutan. Läs först igenom alla instruktioner noggrant och följ dem sedan steg för steg.
- Du kommer att instrueras av din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal angående tekniken för självinjicering.
- 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 vän.
- Använd varje förfylld spruta för endast en injektion.

Humira förfylld spruta



Använd inte den förfyllda sprutan och ring din läkare eller apotekspersonal om

- vätskan är grumlig, missfärgad eller har flagor eller partiklar i sig
- utgångsdatumet (EXP) har passerat
- vätskan har varit fryst eller lämnats i direkt solljus
- den förfyllda sprutan har tappats eller krossats

Ta endast bort nålskyddet direkt före en injektion. Förvara Humira utom syn- och räckhåll för barn.

STEG 1

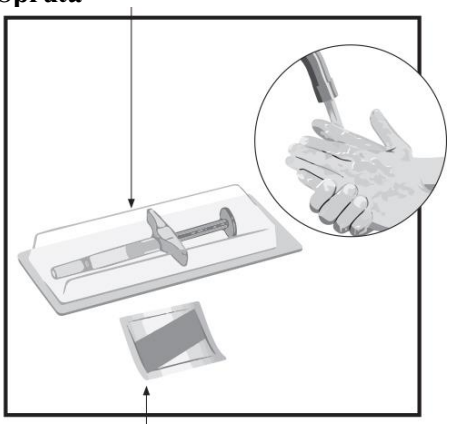
Ta ut Humira från kylskåpet.

Låt Humira ligga framme i rumstemperatur i **15 till 30 minuter** innan du injicerar.

- Ta **inte** bort nålskyddet medan Humira når rumstemperatur
- Värm **inte** Humira på något annat sätt. Till exempel, värm **inte** Humira i en mikrovågsugn eller i varmt vatten

STEG 2

Spruta



Spritsudd

Kontrollera utgångsdatumet (EXP). Använd **inte** den förfyllda sprutan om utgångsdatumet (EXP) har passerat.

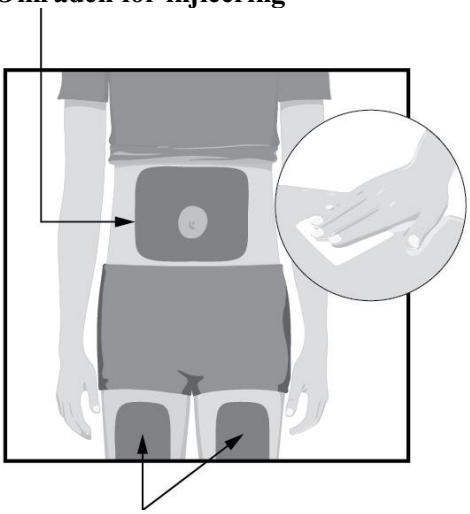
Lägg fram följande saker på en ren, plan yta

- 1 förfylld spruta för engångsbruk och
- 1 spritsudd

Tvätta och torka dina händer.

STEG 3

Områden för injicering



Områden för injicering

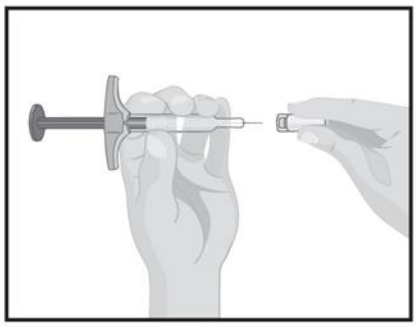
Välj ett injektionsställe:

- På framsidan av dina lår eller
- Din mage minst 5 cm från din navel
- Minst 3 cm från ditt senaste injektionsställe

Torka av injektionsstället med spritsudden i en cirkelrörelse.

- Injicera **inte** genom kläder
- Injicera **inte** i ett område där huden är öm, har blåmärke, röd, hård, ärrad, har bristningar eller i områden med psoriasisplack.

STEG 4



Håll den förfyllda sprutan i en hand.

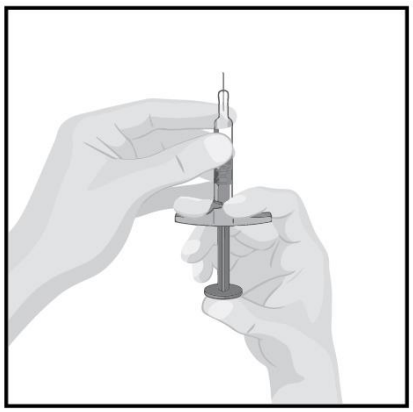
Kontrollera vätskan i den förfyllda sprutan.

- Kontrollera att vätskan är klar och färglös
- Använd **inte** den förfyllda sprutan om vätskan är grumlig eller innehåller partiklar
- Använd **inte** den förfyllda sprutan om den har tappats eller krossats

Dra försiktigt av nålskyddet rakt ut med den andra handen. Kasta nålskyddet. Sätt inte på nålskyddet igen.

- **Rör inte** nålen med dina fingrar eller låt inte nålen vidröra något annat.

STEG 5



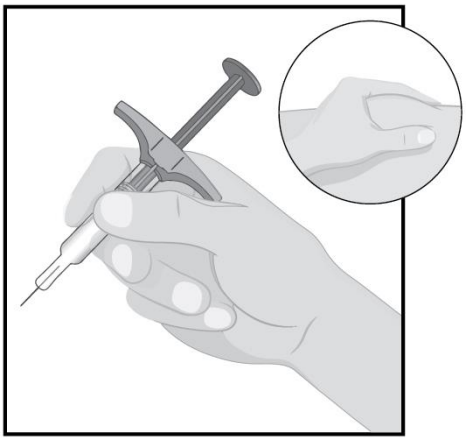
Håll den förfyllda sprutan med nålen riktad rakt upp.

- Håll den förfyllda sprutan i ögonhöjd med en hand så att du kan se luften i den förfyllda sprutan.

Tryck långsamt in kolven för att pressa ut luften genom nålen.

- Det är normalt att se en droppe vätska på toppen av nålen.

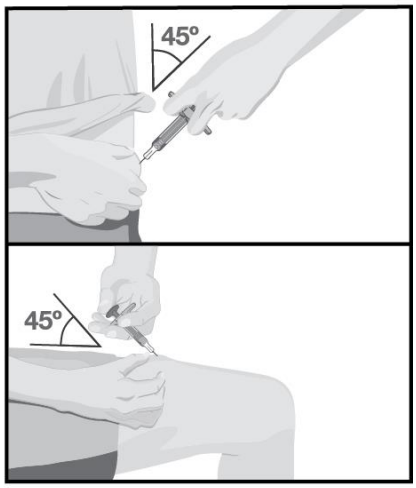
STEG 6



Håll i sprutkroppen på den förfyllda sprutan i en hand mellan tummen och pekfingret, så som du skulle hålla i en penna.

Ta tag i huden vid injektionsstället för att få en upphöjning och håll den stadigt.

STEG 7

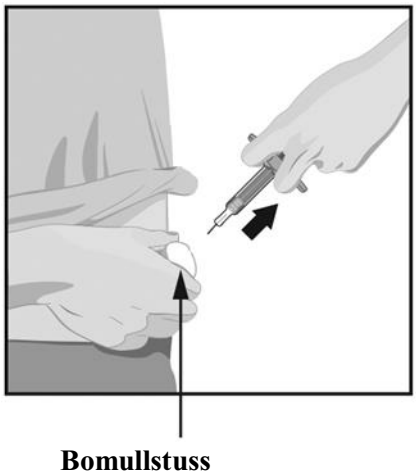


Tryck in nålen hela vägen in i huden med en 45 graders vinkel med en snabb, kort rörelse.

- När nålen har kommit in, släpp taget om huden vid injektionsstället.

Tryck långsamt in kolven hela vägen tills all vätska har injicerats och den förfyllda sprutan är tom.

STEG 8



Bomullstuss

När injektionen är klar, dra långsamt bort nålen ur huden och håll den förfyllda sprutan i samma vinkel som när den stacks in.

När injektionen är klar, placera en bomullstuss eller en bit gasbinda på injektionsstället.

- Gnugga **inte**
- En liten blödning kan uppstå vid injektionsstället, detta är helt normalt.

STEG 9

Släng den använda förfyllda sprutan i en speciell behållare som din läkare, sköterska eller apotekspersonal har instruerat dig. Sätt **aldrig** tillbaka nålskyddet.

- Den förfyllda sprutan ska **inte** återvinnas eller kastas i hushållssoporna
- Förvara **alltid** den förfyllda sprutan och den speciella behållaren utom syn- och räckhåll för barn

Nålskyddet, spritsudd, bomullstussar, gasbinda och förpackningsmaterial kan kastas i hushållsoporna.

Bipacksedel: Information till patienten

Humira 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 du börjar använda Humira och under behandling med Humira. Behåll detta **Patientkort**.
- Om du har några 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 Humira är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Humira
3. Hur du använder Humira
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Humira ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Att injicera Humira

1. Vad Humira är och vad det används för

Humira innehåller den aktiva substansen adalimumab.

Humira används för behandling av
- Reumatoid artrit(ledgångsreumatism)
- Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit(barnreumatisk ledsjukdom)
- Entesitrelaterad artrit(muskel-, senfästes- och ledinflammation)
- Ankyloserande spondylit(reumatisk sjukdom med inflammation i ryggradens leder)
- Axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit(reumatisk sjukdom med inflammation i axeln)
- Psoriasisartrit
- Plackpsoriasis
- Hidradenitis suppurativa(inflammation i huden)
- Crohns sjukdom(inflammation i tarmen)
- Ulcerös kolit(inflammation i tjocktarmen)
- Icke-infektiös uveit (uveit utan infektion, inflammation i ögat)

Den aktiva substansen i Humira, adalimumab, är en monoklonal antikropp från människa. Monoklonala antikroppar är proteiner som fäster vid ett specifikt mål.

Målet för adalimumab är ett protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNFα), som är involverat i immunförsvaret och finns i förhöjda nivåer vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan. Genom att binda till TNFα, kan Humira minska den inflammatoriska processen vid dessa sjukdomar.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Humira används för att behandla måttlig till svår reumatoid artrit hos vuxna. Du kanske först får andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

Humira kan också användas för att behandla svår, aktiv och progressiv (fortskridande) reumatoid artrit som inte tidigare behandlats med metotrexat.

Humira kan bromsa den skada i lederna som den inflammatoriska sjukdomen orsakar och göra lederna mer rörliga.

Din läkare kommer att avgöra om Humira ska ges tillsammans med metotrexat eller ensamt.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Humira används för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos patienter från 2års ålder. Du kanske först får andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

Din läkare kommer att avgöra om Humira ska ges tillsammans med metotrexat eller ensamt.

Entesitrelaterad artrit

Entesitrelaterad artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna och där senor fäster till benet.

Humira används för att behandla entesitrelaterad artrit hos patienter från 6 års ålder. Du kanske först får andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

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.

Humira används för att behandla svår ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska förändringar av ankyloserande spondylit hos vuxna. Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna som vanligtvis förknippas med psoriasis.

Humira används för att behandla psoriasisartrit hos vuxna. Humira kan bromsa den skada i lederna som sjukdomen orsakar och göra lederna mer rörliga. Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

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.

Humira används för att behandla
- måttlig till svår kronisk plackpsoriasis hos vuxna och
- svår kronisk plackpsoriasis hos barn och ungdomar 4–17 år där lokal behandling och ljusbehandling inte har fungerat tillräckligt bra eller inte är lämpligt.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (ibland kallat acne inversa) är en kronisk och ofta smärtsam inflammatorisk hudsjukdom. Symtomen kan vara ömma noduli (knölar) och abscesser (bölder) som kan läcka var. Sjukdomen påverkar vanligen specifika områden av huden, t.ex. under brösten, armhålorna, insidan av låren, ljumsken och rumpan. Ärrbildning kan också uppstå i de påverkade områdena.

Humira används för att behandla
- måttlig till svår hidradenitis suppurativa hos vuxna och
- måttlig till svår hidradenitis suppurativa hos ungdomar 12–17 års ålder.

Humira kan minska antalet knölar och bölder som sjukdomen orsakar samt smärtan som ofta är kopplad till sjukdomen. Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

Crohns sjukdom

Crohns sjukdom är en inflammatorisk sjukdom i matsmältningssystemet.

Humira används för att behandla
- måttlig till svår Crohns sjukdom hos vuxna och
- måttlig till svår Crohns sjukdom hos barn och ungdomar 6–17 år.

Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

Ulcerös kolit

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen.

Humira används för att behandla
- måttlig till svår ulcerös kolit hos vuxna och
- måttlig till svår ulcerös kolit hos barn och ungdomar 6–17 år.

Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

Uveit utan infektion

Uveit är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat.

Humira används för att behandla
- vuxna med uveit utan infektion där inflammationen påverkar bakre delen av ögat
- barn från 2 års ålder med kronisk uveit utan infektion där inflammationen påverkar främre delen av ögat

Inflammationen kan leda till försämrad syn och/eller förekomst av floaters i ögat (svarta prickar eller stripiga linjer som rör sig över synfältet). Humira fungerar genom att minska denna inflammation.

Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

2. Vad du behöver veta innan du använder Humira

Använd inte Humira:

- Om du är allergisk mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

- Om du har aktiv tuberkulos eller andra allvarliga infektioner (se ”Varningar och försiktighet”). Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har symtom på infektioner, till exempel feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem.

- Om du har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att berätta för din läkare om du har eller har haft ett allvarligt hjärtproblem (se ”Varningar och försiktighet”).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Humira.

Allergiska reaktioner

- Om du får allergiska reaktioner med symtom såsom trånghetskänsla i bröstet, väsande andning, yrsel, svullnad eller utslag, ska du sluta injicera Humira och kontakta din läkare omgående eftersom dessa reaktioner i sällsynta fall kan vara livshotande.

Infektioner

- Om du har någon infektion, inklusive kroniska infektioner eller en infektion i en viss kroppsdel (till exempel bensår) måste du rådgöra med din läkare innan du börjar med Humira. Om du är osäker, kontakta din läkare.

- Du kanske lättare får infektioner medan du får behandling med Humira. Denna risk kan öka ifall du har problem med dina lungor. Dessa infektioner kan vara allvarliga och inkluderar:

    - tuberkulos
    - infektioner orsakade av virus, svamp, parasiter eller bakterier
    - allvarlig infektion i blodet(sepsis)

  I sällsynta fall kan dessa bli livshotande. Det är viktigt att berätta för din läkare om du får symtom såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda Humira.

- Tala om för din läkare ifall du bor eller reser i regioner där svampinfektioner (till exempel histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos) är mycket vanliga.

- Tala om för din läkare om du har haft infektioner som återkommer eller andra åkommor som ökar risken för infektioner.

- Om du är över 65 år kan du vara mer känslig för att få infektioner medan du använder Humira. Du och din läkare ska vara särskilt uppmärksamma på tecken på infektion medan du behandlas med Humira. Det är viktigt att tala om för din läkare om du får symtom på infektion, såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär.

Tuberkulos

- Det är mycket viktigt att du berättar för din läkare om du någonsin har haft tuberkulos, eller om du har varit i nära kontakt med någon som har haft tuberkulos. Om du har aktiv tuberkulos, använd inte Humira.

    - Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Humira, kommer läkaren att undersöka dig för tecken och symtom på tuberkulos innan behandling med Humira påbörjas. Denna inkluderar en omfattande sjukdomshistoria och lämpliga undersökningar (till exempel lungröntgen och ett tuberkulintest). Utförandet och resultaten av dessa tester ska anges på ditt **Patientkort**.
    - Tuberkulos kan utvecklas under behandling även om du har fått behandling för att förebygga tuberkulos.
    - Om symtom på tuberkulos (till exempel ihållande hosta, viktminskning, brist på energi, lätt feber), eller om någon annan infektion uppkommer under eller efter behandlingen, måste du genast berätta detta för din läkare.

Hepatit B

- Tala om för din läkare ifall du är bärare av hepatit B virus (HBV), ifall du har en aktiv HBV-infektion eller om du tror att det finns risk för dig att få HBV.
    - Din läkare bör testa dig för Hepatit B. Hos patienter som bär på HBV kan Humira göra så att viruset blir aktivt igen.
    - I vissa sällsynta fall, speciellt ifall du tar andra läkemedel som hämmar immunsystemet, kan reaktivering av HBV vara livshotande.

Operationer eller tandingrepp

- Om du snart ska genomgå en operation eller ett tandingrepp, informera din läkare om att du tar Humira. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda Humira.

Demyelinerande sjukdom

- Om du har eller utvecklar en demyelinerande sjukdom(en sjukdom som påverkar de isolerande lagren runt nerverna, såsom multipel skleros (MS)), kommer din läkare att avgöra om du kan få eller ska fortsätta behandlas med Humira. Berätta omedelbart för din läkare om du får symtom så som ändringar i synen, svaghet i armar eller ben, eller domningar eller stickningar någonstans på kroppen.

Vaccinationer

- Vissa vacciner kan orsaka infektioner och ska inte ges under behandlingen med Humira.

    - Kontrollera med din läkare innan du vaccineras.
    - Det rekommenderas att barn, om möjligt, vaccineras enligt gällande riktlinjer för allmän vaccination före behandling med Humira påbörjas.
    - Om du har fått Humira under din graviditet kan ditt nyfödda barn ha en ökad risk för att få en sådan infektion i upp till fem månader efter den sista Humiradosen du fick under graviditeten. Det är viktigt att du berättar för barnläkaren och annan sjukvårdspersonal om att du använde Humira under din graviditet så att de kan bestämma när ditt nyfödda barn ska vaccineras.

Hjärtsvikt

- Om du har mild hjärtsvikt och behandlas med Humira, måste dina hjärtproblem övervakas noggrant av din läkare. Det är viktigt att tala om för din läkare om du har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma. Om du utvecklar nya symtom eller om symtom på hjärtsvikt förvärras (t.ex. andfåddhet eller svullna fötter), måste du kontakta din läkare omedelbart. Din läkare kommer att avgöra om du bör få Humira.

Feber, blåmärken, blödning eller blekhet

- Hos vissa patienter klarar inte kroppen att tillverka tillräckligt antal blodceller som hjälper din kropp att bekämpa infektioner eller stoppa blödningar. Din läkare kan då besluta att behandlingen ska avbrytas. Om du får feber som inte går ner, får blåmärken eller blöder lätt eller ser mycket blek ut,ring din läkare omedelbart.

Cancer

- Mycket sällsynta fall av vissa cancertyper har förekommit hos barn och vuxna som behandlas med Humira eller andra TNF-blockerare.
    - Patienter med svårare reumatoid artrit som har haft sjukdomen under längre tid kan ha en förhöjd risk att utveckla lymfom (cancer som påverkar lymfsystemet) och leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg).
    - Om du behandlas med Humira så kanske risken ökar för att utveckla lymfom, leukemi eller annan cancertyp. Vid sällsynta tillfällen har en ovanlig och allvarlig typ av lymfom observerats hos patienter som använder Humira. Vissa av dessa patienter behandlades också med azatioprin eller 6-merkaptopurin.
    - Berätta för din läkare om du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin tillsammans med Humira.
    - Fall av icke-melanom hudcancer har förekommit hos patienter som behandlas med Humira.
    - Om nya hudsår uppstår under eller efter behandling eller ifall befintliga hudsår ändrar utseende, berätta detta för din läkare.

- Det har förekommit andra cancerformer än lymfom, hos de patienter med en särskild lungsjukdom kallad kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och som behandlas med andra TNF-blockerare. Om du har KOL, eller är storrökare, ska du diskutera med din läkare huruvida det är lämpligt att behandla dig med TNF-blockerare.

Autoimmuna sjukdomar

- I sällsynta fall kan behandling med Humira ge ett lupusliknande syndrom. Kontakta din läkare om symtom som ihållande, oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet uppstår.

Barn och ungdomar

- Vaccinationer: om möjligt så ska ditt barn ha fått alla vaccinationer innan Humira börjar användas.

Andra läkemedel och Humira

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Du ska inte använda Humira tillsammans med läkemedel som innehåller de följande aktiva substanserna på grund av den ökade risken för allvarliga infektioner:
- anakinra
- abatacept.

Humira kan tas tillsammans med:
- metotrexat
- vissa sjukdomsmodifierande anti-reumatiska medel (till exempel sulfasalazin, hydroxiklorokin, leflunomid och guldberedningar för injektion)
- steroider eller smärtstillande läkemedel, inklusive icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID).

Om du har frågor, vänligen kontakta din läkare.

Graviditet och amning

- Du bör överväga att använda adekvat preventivmetod för att förhindra graviditet när du använder Humira och fortsätta använda det i minst 5 månader efter den sista behandlingen med Humira.
- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.
- Humira ska endast användas under graviditet om det behövs.
- Enligt en graviditetsstudie fanns ingen ökad risk för fosterskador när mamman hade fått Humira under graviditeten jämfört med mammor med samma sjukdom som inte använt Humira.
- Humira kan användas under amning.
- Om du får Humira 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 Humira under din graviditet innan ditt nyfödda barn ska vaccineras. (För mer information om vacciner se avsnittet ”Varningar och försiktighet”).

Körförmåga och användning av maskiner

Humira kan ha en liten påverkan på din förmåga att köra bil, cykla eller använda maskiner. En känsla av att rummet snurrar samt synstörningar kan inträffa när Humira används.

3. Hur du använder Humira

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

De rekommenderade doserna av Humira för varje godkänt användningsområde visas i tabellen nedan. Din läkare kan ordinera en annan styrka av Humira om du behöver en annan dos.

Reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska bevis på ankyloserande spondylit		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Vuxna	40 mg varannan vecka	Vid reumatoid artrit används metotrexat tillsammans med Humira. Om din läkare beslutar att metotrexat inte är lämpligt kan Humira användas ensamt. Om du har reumatoid artrit och du inte får metotrexat tillsammans med Humira kan din läkare besluta att ge dig 40 mg Humira varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Barn, ungdomar och vuxna från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Ej tillämpbart
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger från 10 kg upp till 30 kg	20 mg varannan vecka	Ej tillämpbart

Entesitrelaterad artrit		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Barn, ungdomar och vuxna från 6 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Ej tillämpbart
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger från 15 kg upp till 30 kg	20 mg varannan vecka	Ej tillämpbart

Plackpsoriasis		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Vuxna	En startdos på 80 mg (två 40 mg injektioner under samma dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen.	Om du svarar otillräckligt på behandlingen kan din läkare öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar 4–17 år som väger 30 kg eller mer	En startdos på 40 mg, följt av 40 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Ej tillämpbart
Barn och ungdomar 4–17 år som väger från 15 kg upp till 30 kg	En startdos på 20 mg, följt av 20 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.	Ej tillämpbart

Hidradenitis suppurativa		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Vuxna	En startdos på 160 mg (fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag) två veckor senare. Efter ytterligare två veckor fortsätter behandlingen med en dos på 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka, enligt din läkares ordination.	Det rekommenderas att du använder en bakteriedödande lösning dagligen på de områden som är påverkade.
Ungdomar 12–17 år som väger 30 kg eller mer	En startdos på 80 mg (två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg varannan vecka med start en vecka senare.	Om du inte svarar tillräckligt på Humira 40 mg varannan vecka kan läkare öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. Det rekommenderas att du dagligen använder en bakteriedödande lösning på de påverkade områdena.

Crohns sjukdom		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Barn, ungdomar och vuxna från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer	En startdos på 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag), följt av 40 mg två veckor senare. Ifall en snabbare förbättring är nödvändig, kan din läkare ge dig en startdos på 160 mg (fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Läkare kan öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg	En startdos på 40 mg, följt av 20 mg två veckor senare. Ifall en snabbare förbättring är nödvändig, kan din läkare ge dig en startdos på 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag), följt av 40 mg två veckor senare.	Läkare kan öka doseringsfrekvensen till 20 mg varje vecka.

	Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.	

Ulcerös kolit		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Vuxna	En startdos på 160 mg (fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Läkare kan öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger mindre än 40 kg	En startdos på 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag), följt av 40 mg (en 40 mg injektion) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Du ska fortsätta ta din vanliga dos Humira, även efter att du fyllt 18 år.
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer	En startdos på 160 mg (fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd), följt av 80 mg (två 40 mg injektioner på en dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 80 mg varannan vecka.	Du ska fortsätta ta din vanliga dos Humira, även efter att du fyllt 18 år.

Uveit utan infektion		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Vuxna	En startdos på 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen.	Kortikosteroider eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet kan fortsätta att tas under behandling med Humira. Humira kan även ges ensamt.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger mindre än 30 kg	20 mg varannan vecka	Läkare kan ordinera en startdos på 40 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen 20 mg varannan vecka. Humira rekommenderas att användas tillsammans med metotrexat.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger minst 30 kg	40 mg varannan vecka	Läkare kan ordinera en startdos på 80 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen 40 mg varannan vecka. Humira rekommenderas att användas tillsammans med metotrexat.

Hur Humira ges

Humira ges som en injektion under huden (via subkutan injektion).

Detaljerade instruktioner för hur du injicerar Humira finns under avsnitt 7 ”Att injicera Humira”.

Om du har använt mer Humira än du borde

Om du råkar injicera Humira oftare än din läkare eller apotekspersonal har ordinerat, kontakta din läkare eller apotekspersonal och berätta för dem att du har tagit för mycket. Ta alltid med dig den yttre kartongen eller injektionspennan, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Humira

Om du glömmer bort att ge dig själv en injektion, ska du ta en dos av Humira 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 Humira

Beslutet att sluta använda Humira ska diskuteras med din läkare. Dina symtom kan återkomma om du slutar använda Humira.

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 Humira injektionen.

Tala omedelbart om för din läkare om du märker något av följande

- allvarliga utslag, nässelutslag eller andra tecken på allergisk reaktion
- svullet ansikte, svullna händer, fötter
- ansträngd andning, svårt att svälja
- andnöd vid fysisk aktivitet eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar

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
- hosta
- stickningar
- känselbortfall
- dubbelseende
- arm eller bensvaghet
- en bula eller ett öppet sår som inte läker
- tecken och symtom på blodsjukdomar såsom långvarig feber, blåmärken, blödning, blekhet

Symtomen som beskrivs ovan kan vara tecken på biverkningar som beskrivs nedan och som har observerats vid användning av Humira:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- reaktioner på injektionsstället (inklusive smärta, svullnad, rodnad eller klåda)
- luftvägsinfektioner (inklusive förkylning, rinnande näsa, bihåleinflammation, lunginflammation)
- huvudvärk
- buksmärta
- illamående och kräkning
- hudutslag
- muskel- och skelettsmärta

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning och influensa)
- infektioner i tarmarna (inklusive gastroenterit)
- hudinfektioner (inklusive cellulit och bältros)
- öroninfektioner
- muninfektioner (inklusive tandinfektioner och herpes på läpparna)
- infektioner i könsorganen
- urinvägsinfektioner
- svampinfektioner
- ledinfektioner
- godartade tumörer
- hudcancer
- allergiska reaktioner (inklusive säsongsallergi)
- uttorkning
- humörsvängningar (inklusive depression)
- oro
- problem att sova
- känselstörningar såsom stickningar, myrkrypningar eller domning
- migrän
- nervrotskompression (inklusive smärta i korsryggen och bensmärta)
- synstörningar
- ögoninflammation
- inflammation i ögonlocket och ögonsvullnad
- yrsel
- känsla av att hjärtat slår snabbt
- högt blodtryck
- rodnad
- blödning (blodansamling utanför blodkärlen)
- hosta
- astma
- andfåddhet
- blödning i magtarmkanalen
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppblåsthet, halsbränna)
- magsyre-reflux (sura uppstötningar)
- torra ögon och torr mun
- klåda
- kliande utslag
- blåmärken
- hudinflammation (såsom eksem)
- sköra finger- och tånaglar
- ökad svettning
- håravfall
- nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis

- muskelspasmer
- blod i urinen
- njurproblem
- bröstsmärta
- ödem (svullnad)
- feber
- sänkt antal blodplättar (trombocyter) vilket ökar risken för blödning eller blåmärken
- försämrad läkning

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- opportunistiska infektioner (vilket inkluderar tuberkulos och andra infektioner som kan uppstå då motståndet mot sjukdomarna är sänkt)
- neurologiska infektioner (inklusive hjärnhinneinflammation orsakad av virus)
- ögoninfektioner
- bakterieinfektioner
- divertikulit (inflammation och infektion av tjocktarmen)
- cancer
- cancer som påverkar lymfsystemet
- melanom
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (oftast som sarkoidos)
- vaskulit (inflammation i blodkärlen)
- skakningar
- neuropati (nervsjukdom)
- stroke (slaganfall)
- hörselbortfall, ringande öron
- känsla av att hjärtat slår oregelbundet såsom ett missat hjärtslag
- hjärtproblem som kan orsaka andfåddhet eller svullna fötter
- hjärtinfarkt
- ett bråck i den stora artärväggen, inflammation och propp i en ven, blockering av ett blodkärl
- lungsjukdom som ger andfåddhet (inklusive lunginflammation)
- lungemboli(blockering i en lungartär)
- pleural effusion (onormal vätskeansamling mellan lungor och bröstkorg)
- inflammation i bukspottkörteln som orsakar svår smärta i buken och ryggen
- svårighet att svälja
- ansiktsödem (svullnad i ansiktet)
- gallblåseinflammation, gallstenar
- fettlever
- nattliga svettningar
- ärr
- 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 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);

- 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 av ansiktet) associerad med allergiska reaktioner
- erytema multiforme (inflammatoriska hudutslag)
- lupus-liknande syndrom (ihållande, oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet)
- angioödem (lokal svullnad av huden)
- lichenoida hudreaktioner (kliande röd-lila hudutslag)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- hepatosplenisk T-cellslymfom (en sällsynt blodcancer som ofta är dödlig)
- Merkel-cellcarcinom (en sorts hudcancer)
- Kaposis sarkom, en sällsynt cancer förknippad med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposis sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden
- leversvikt
- förvärrande av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (ser ut som hudutslag och åtföljs av muskelsvaghet)
- viktökning (för de flesta patienter var viktökningen liten)

Vissa biverkningar som observerats med Humira kanske inte uppvisar symtom och kan endast påvisas genom blodprover. Dessa inkluderar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- låga blodvärden för vita blodceller
- låga blodvärden för röda blodceller
- förhöjda fetter i blodet
- förhöjda leverenzymer

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- höga blodvärden för vita blodceller
- låga blodvärden för blodplättar
- förhöjd urinsyra i blodet
- avvikande blodvärden för natrium
- låga blodvärden för kalcium
- låga blodvärden för fosfat
- högt blodsocker
- höga blodvärden för laktatdehydrogenas
- autoantikroppar närvarande i blodet
- låga blodvärden för kalium.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- förhöjda värden av bilirubin (blodprov av levern)

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)

- låga blodvärden för vita blodceller, röda blodceller och blodplättar

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Humira ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etikett/blister/kartong efter EXP.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Får inte frysas. Förvara injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Alternativ förvaring:

Vid behov (till exempel om du reser) kan en Humira injektionspenna förvaras vid rumstemperatur (upp till 25°C) under högst 14 dagar – säkerställ att den skyddas från ljus.

Då den tas ur kylskåpet för förvaring i rumstemperatur, **måste pennan användas inom 14 dagar eller kasseras**, även om den stoppas tillbaks i kylskåpet.

Du ska skriva upp datumet då pennan 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.
De andra innehållsämnena är mannitol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Humira 40 mg injektionsvätska för injektion i förfylld injektionspenna kommer i en steril lösning med 40 mg adalimumab upplöst i 0,4 ml lösning.

Humira förfylld injektionspenna är en engångs grå- och plommonfärgad penna som innehåller en glasspruta med Humira. Det finns två skyddshöljen – en är grå och märkt ‘1’ och den andra är plommonfärgad och märkt ‘2’. Det finns ett fönster på bägge sidor av pennan genom vilka man kan se Humira lösningen i sprutan.

Humira förfylld injektionspenna finns tillgänglig i förpackningar innehållande 1, 2, 4, och 6 injektionspennor. Förpackingen med 1 förfylld injektionspenna innehåller 2 spritsuddar (1 extra). De andra förpackningarna 2, 4 och 6 förfyllda injektionspennor innehåller 1 spritsudd till varje penna. Alla förpackningar kanske inte marknadsförs.

Humira kan finnas tillgänglig som injektionsflaska, förfylld spruta och/eller som förfylld injektionspenna.

Innehavare av godkännande för försäljning

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Tillverkare

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Kontakta lokal företrädare för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 37278 00

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Denna text ändrades senast MM/ÅÅÅÅ

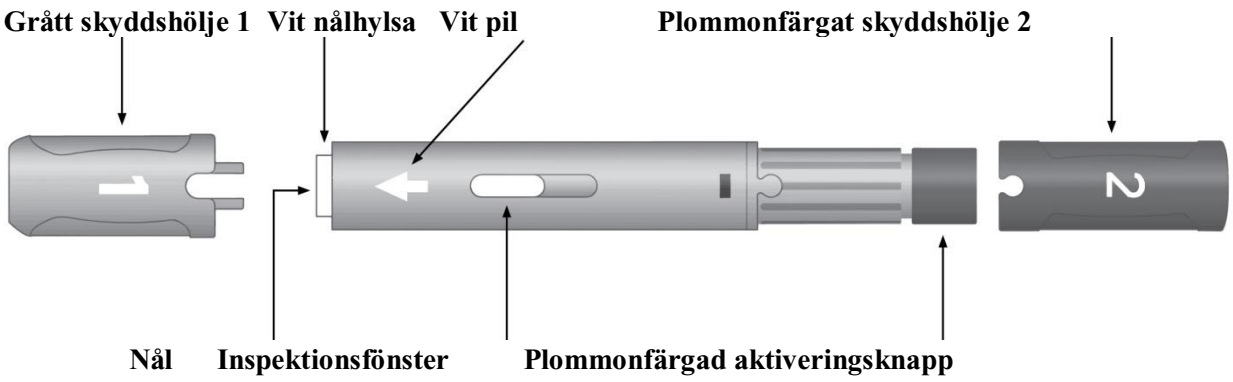
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

För att beställa en kopia av denna bipacksedel i förstorad text eller få texten uppläst,kontakta lokal företrädare för innehavaren av godkännandet för försäljning.

7. Att injicera Humira

- Följande instruktioner förklarar hur du ger dig själv en subkutan Humirainjektion med den förfyllda pennan. Läs först igenom alla instruktioner noggrant och följ dem sedan steg för steg.
- Du kommer att instrueras av din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal angående tekniken för självinjicering.
- 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 vän.
- Använd varje förfylld penna för endast en injektion.

Humira förfylld penna



Använd inte den förfyllda pennan och ring din läkare eller apotekspersonal om

- vätskan är grumlig, missfärgad eller har flagor eller partiklar i sig
- utgångsdatumet (EXP) har passerat
- vätskan har varit fryst eller lämnats i direkt solljus
- den förfyllda pennan har tappats eller krossats

Ta endast bort skyddshöljena direkt före en injektion. Förvara Humira utom syn- och räckhåll för barn.

STEG 1

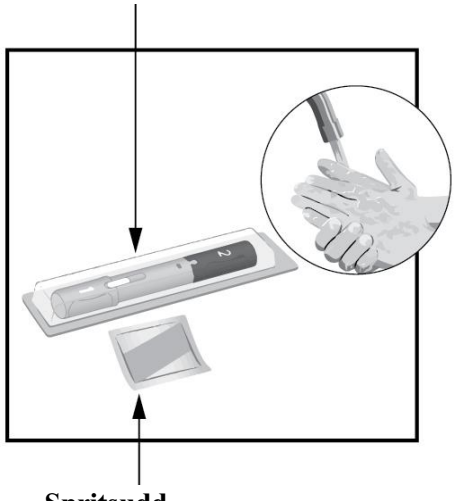
Ta ut Humira från kylskåpet.

Låt Humira ligga framme i rumstemperatur i **15 till 30 minuter** innan du injicerar.

- Ta **inte** bort det grå eller plommonfärgade skyddshöljet medan Humira når rumstemperatur.
- Värm **inte** Humira på något annat sätt. Till exempel, värm **inte** Humira i en mikrovågsugn eller i varmt vatten.

STEG 2

Penna



Kontrollera utgångsdatumet (EXP). Använd **inte** den förfyllda pennan om utgångsdatumet (EXP) har passerat.

Lägg fram följande saker på en ren, plan yta.

- 1 förfylld penna för engångsbruk och
- 1 spritsudd

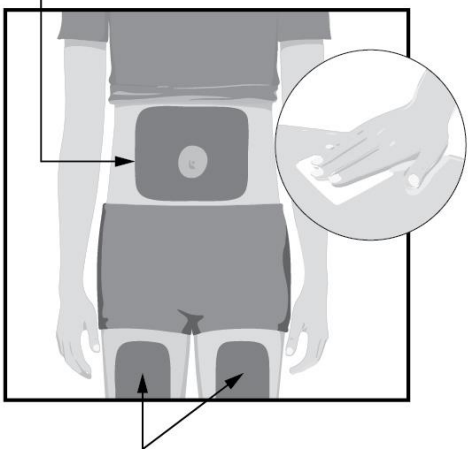
Tvätta och torka dina händer.

STEG 3

Välj ett injektionsställe:

- På framsidan av dina lår eller
- Din mage minst 5 cm från din navel
- Minst 3 cm från ditt senaste injektionsställe

Områden för injicering

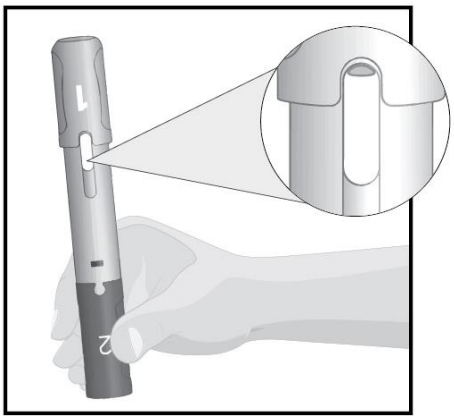


Områden för injicering

Torka av injektionsstället med spritsudden i en cirkelrörelse.

- Injicera **inte** genom kläder
- Injicera **inte** i ett område där huden är öm, har blåmärke, röd, hård, ärrad, har bristningar eller i områden med psoriasisplack.

STEG 4



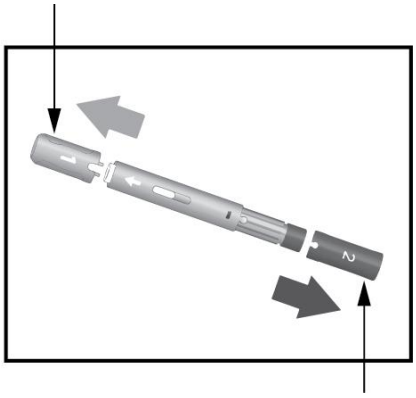
Håll injektionspennan med det grå skyddshöljet 1 riktad uppåt.

Kontrollera inspektionsfönstret.

- Det är normalt att se 1 eller fler bubblor i fönstret
- Kontrollera att vätskan är klar och färglös
- Använd **inte** den förfyllda pennan om vätskan är grumlig eller innehåller partiklar
- Använd **inte** den förfyllda pennan om den har tappats eller krossats

STEG 5

Skyddshölje 1



Skyddshölje 2

Dra av det grå skyddshöljet 1 rakt ut. Kasta det grå skyddshöljet. Sätt inte på det igen.

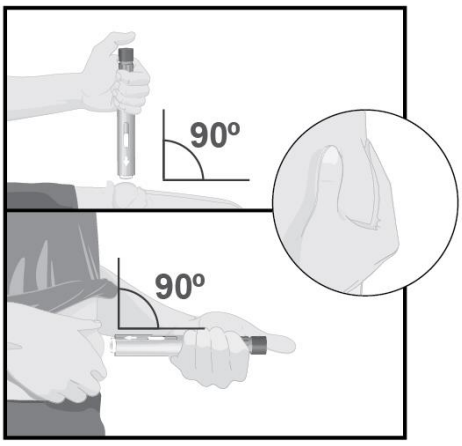
- Kontrollera att det lilla svarta nålskyddet över sprutan följde med skyddshöljet.
- Det är normalt att se några små droppar vätska komma ut från nålen.

Dra av det plommonfärgade skyddshöljet 2 rakt ut. Kasta det plommonfärgade skyddshöljet. Sätt inte på det igen.

Den förfyllda pennan är nu redo att användas.

Vänd den förfyllda pennan så att den vita pilen pekar mot injektionsstället.

STEG 6



Ta tag i huden vid injektionsstället med din andra hand för att få en upphöjning och håll den stadigt tills injektionen är klar.

Peka den vita pilen mot injektionsstället (låret eller magen).

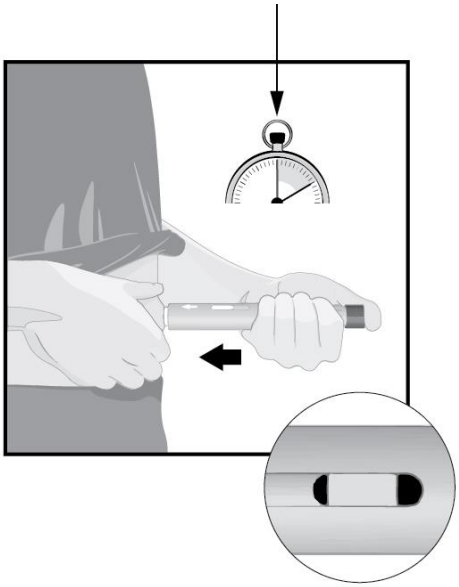
Placera den vita nålhylsan i en rät vinkel (**90**°) mot injektionsstället.

Håll den förfyllda pennan så att du kan se inspektionsfönstret.

Tryck **inte** ner den plommonfärgade aktiveringsknappen förrän du är redo att injicera.

STEG 7

10 sekunder



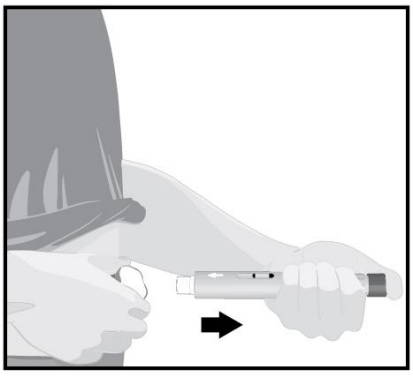
Tryck stadigt den förfyllda pennan mot injektionsstället innan du påbörjar injektionen.**Fortsätt trycka ner**för att förhindra att den förfyllda pennan flyttas från huden under injektionen.

Tryck ner den plommonfärgade aktiveringsknappen och räkna långsamt till **10** sekunder.

- Ett högt **”klick”** signalerar att injektionen har startat
- **Fortsätt trycka** ner den förfyllda pennan **stadigt** mot injektionsstället tills injektionen är klar

Injektionen är klar när den gula indikatorn har slutat röra på sig.

STEG 8



Lyft långsamt injektionspennan från huden när injektionen är klar. Det vita nålskyddet kommer att åka ner över nålspetsen.

- En liten mängd vätska vid injektionsstället är normalt

Om det är mer än några små droppar av vätska vid injektionsstället, kontakta din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Efter att injektionen är klar, placera en bomullstuss eller en bit gasbinda på injektionsstället.

- Gnugga **inte**
- En liten blödning kan uppstå vid injektionsstället, detta är helt normalt.

STEG 9

Släng den använda förfyllda pennan i en speciell behållare som din läkare, sköterska eller apotekspersonal har instruerat dig.

- Den förfyllda pennan ska **inte** återvinnas eller kastas i hushållssoporna
- Förvara **alltid** den förfyllda pennan och den speciella behållaren utom syn- och räckhåll för barn

Skyddshöljen, spritsudd, bomullstussar, gasbinda och förpackningsmaterial kan kastas i hushållsoporna.

Bipacksedel: Information till patienten

Humira 80 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 du börjar använda Humira och under behandling med Humira. Behåll detta **Patientkort**.
- Om du har några 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 Humira är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Humira
3. Hur du använder Humira
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Humira ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Att injicera Humira

1. Vad Humira är och vad det används för

Humira innehåller den aktiva substansen adalimumab.

Humira används för behandling av
- Reumatoid artrit(ledgångsreumatism)
- Plackpsoriasis
- Hidradenitis suppurativa(inflammation i huden)
- Crohns sjukdom (inflammation i tarmen)
- Ulcerös kolit (inflammation i tjocktarmen)
- Icke-infektiös uveit (uveit utan infektion, inflammation i ögat)

Den aktiva substansen i Humira, adalimumab, är en monoklonal antikropp från människa. Monoklonala antikroppar är proteiner som fäster vid ett specifikt mål.

Målet för adalimumab är ett protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNFα), som är involverat i immunförsvaret och finns i förhöjda nivåer vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan. Genom att binda till TNFα, kan Humira minska den inflammatoriska processen vid dessa sjukdomar.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Humira används för att behandla måttlig till svår reumatoid artrit hos vuxna. Du kanske först får andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

Humira kan också användas för att behandla svår, aktiv och progressiv (fortskridande) reumatoid artrit som inte tidigare behandlats med metotrexat.

Humira kan bromsa den skada i lederna som den inflammatoriska sjukdomen orsakar och göra lederna mer rörliga.

Din läkare kommer att avgöra om Humira ska ges tillsammans med metotrexat eller ensamt.

Plackpsoriasis

Plackpsoriasis är en sjukdom som orsakar röda, flagiga och torra plack på huden som täcks av silvriga fjäll. Plackpsoriasis kan också involvera naglarna, som då kan smula sönder, bli tjockare och lyfta från nagelbädden, vilket kan vara smärtsamt.

Humira används för att behandla måttlig till svår kronisk plackpsoriasis hos vuxna.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (ibland kallat acne inversa) är en kronisk och ofta smärtsam inflammatorisk hudsjukdom. Symtomen kan vara ömma noduli (knölar) och abscesser (bölder) som kan läcka var. Sjukdomen påverkar vanligen specifika områden av huden, t.ex. under brösten, armhålorna, insidan av låren, ljumsken och rumpan. Ärrbildning kan också uppstå i de påverkade områdena.

Humira används för att behandla
- måttlig till svår hidradenitis suppurativa hos vuxna och
- måttlig till svår hidradenitis suppurativa hos ungdomar 12–17 år.

Humira kan minska antalet knölar och bölder som sjukdomen orsakar samt smärtan som ofta är kopplad till sjukdomen. Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

Crohns sjukdom

Crohns sjukdom är en inflammatorisk sjukdom i matsmältningssystemet.

Humira används för att behandla
- måttlig till svår Crohns sjukdom hos vuxna och
- måttlig till svår Crohns sjukdom hos barn och ungdomar 6–17 år.

Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

Ulcerös kolit

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen.

Humira används för att behandla
- måttlig till svår ulcerös kolit hos vuxna och
- måttlig till svår ulcerös kolit hos barn och ungdomar 6–17 år.

Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

Uveit utan infektion

Uveit är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat.

Humira används för att behandla
- vuxna med uveit utan infektion där inflammationen påverkar bakre delen av ögat
- barn från 2 års ålder med kronisk uveit utan infektion där inflammationen påverkar främre delen av ögat

Inflammationen kan leda till försämrad syn och/eller förekomst av floaters i ögat (svarta prickar eller stripiga linjer som rör sig över synfältet). Humira fungerar genom att minska denna inflammation. Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

2. Vad du behöver veta innan du använder Humira

Använd inte Humira:

- Om du är allergisk mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

- Om du har aktiv tuberkulos eller andra allvarliga infektioner (se ”Varningar och försiktighet”). Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har symtom på infektioner, till exempel feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem.

- Om du har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att berätta för din läkare om du har eller har haft ett allvarligt hjärtproblem (se ”Varningar och försiktighet”)

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Humira.

Allergiska reaktioner

- Om du får allergiska reaktioner med symtom såsom trånghetskänsla i bröstet, väsande andning, yrsel, svullnad eller utslag, ska du sluta injicera Humira och kontakta din läkare omgående eftersom dessa reaktioner i sällsynta fall kan vara livshotande.

Infektioner

- Om du har någon infektion, inklusive kroniska infektioner eller en infektion i en viss kroppsdel (till exempel bensår) måste du rådgöra med din läkare innan du börjar med Humira. Om du är osäker, kontakta din läkare.

- Du kanske lättare får infektioner medan du får behandling med Humira. Denna risk kan öka ifall du har problem med dina lungor. Dessa infektioner kan vara allvarliga och inkluderar:
    - tuberkulos
    - infektioner orsakade av virus, svamp, parasiter eller bakterier
    - allvarlig infektion i blodet (sepsis)

  I sällsynta fall kan dessa bli livshotande. Det är viktigt att berätta för din läkare om du får symtom såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda Humira.

- Tala om för din läkare ifall du bor eller reser i regioner där svampinfektioner (till exempel histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos) är mycket vanliga.

- Tala om för din läkare om du har haft infektioner som återkommer eller andra åkommor som ökar risken för infektioner.

- Om du är över 65 år kan du vara mer känslig för att få infektioner medan du använder Humira. Du och din läkare ska vara särskilt uppmärksamma på tecken på infektion medan du behandlas med Humira. Det är viktigt att tala om för din läkare om du får symtom på infektion, såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär.

Tuberkulos

- Det är mycket viktigt att du berättar för din läkare om du någonsin har haft tuberkulos, eller om du har varit i nära kontakt med någon som har haft tuberkulos. Om du har aktiv tuberkulos, använd inte Humira.

    - Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Humira, kommer läkaren att undersöka dig för tecken och symtom på tuberkulos innan behandling med Humira påbörjas. Denna inkluderar en omfattande sjukdomshistoria och lämpliga undersökningar (till exempel lungröntgen och ett tuberkulintest). Utförandet och resultaten av dessa tester ska anges på ditt **Patientkort**.
    - Tuberkulos kan utvecklas under behandling även om du har fått behandling för att förebygga tuberkulos.
    - Om symtom på tuberkulos (till exempel ihållande hosta, viktminskning, brist på energi, lätt feber), eller om någon annan infektion uppkommer under eller efter behandlingen, måste du genast berätta detta för din läkare.

Hepatit B

- Tala om för din läkare ifall du är bärare av hepatit B virus (HBV), ifall du har en aktiv HBV-infektion eller om du tror att det finns risk för dig att få HBV.

    - Din läkare bör testa dig för Hepatit B. Hos patienter som bär på HBV kan Humira göra så att viruset blir aktivt igen.
    - I vissa sällsynta fall, speciellt ifall du tar andra läkemedel som hämmar immunsystemet, kan reaktivering av HBV vara livshotande.

Operationer eller tandingrepp

- Om du snart ska genomgå en operation eller ett tandingrepp, informera din läkare om att du tar Humira. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda Humira.

Demyelinerande sjukdom

- Om du har eller utvecklar en demyelinerande sjukdom (en sjukdom som påverkar de isolerande lagren runt nerverna, såsom multipel skleros (MS)), kommer din läkare att avgöra om du kan få eller ska fortsätta behandlas med Humira. Berätta omedelbart för din läkare om du får symtom så som ändringar i synen, svaghet i armar eller ben, eller domningar eller stickningar någonstans på kroppen.

Vaccinationer

- Vissa vacciner kan orsaka infektioner och ska inte ges under behandlingen med Humira.

    - Kontrollera med din läkare innan du vaccineras.

    - Det rekommenderas att barn, om möjligt, vaccineras enligt gällande riktlinjer för allmän vaccination före behandling med Humira påbörjas.

- Om du har fått Humira under din graviditet kan ditt nyfödda barn ha en ökad risk för att få en sådan infektion i upp till fem månader efter den sista Humiradosen du fick under graviditeten. Det är viktigt att du berättar för barnläkaren och annan sjukvårdspersonal om att du använde Humira under din graviditet så att de kan bestämma när ditt nyfödda barn ska vaccineras.

Hjärtsvikt

- Om du har mild hjärtsvikt och behandlas med Humira, måste dina hjärtproblem övervakas noggrant av din läkare. Det är viktigt att tala om för din läkare om du har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma. Om du utvecklar nya symtom eller om symtom på hjärtsvikt förvärras (t.ex. andfåddhet eller svullna fötter), måste du kontakta din läkare omedelbart. Din läkare kommer att avgöra om du bör få Humira.

Feber, blåmärken, blödning eller blekhet

- Hos vissa patienter klarar inte kroppen att tillverka tillräckligt antal blodceller som hjälper din kropp att bekämpa infektioner eller stoppa blödningar. Din läkare kan då besluta att behandlingen ska avbrytas. Om du får feber som inte går ner, får blåmärken eller blöder lätt eller ser mycket blek ut,ring din läkare omedelbart.

Cancer

- Mycket sällsynta fall av vissa cancertyper har förekommit hos barn och vuxna som behandlas med Humira eller andra TNF-blockerare.

    - Patienter med svårare reumatoid artrit som har haft sjukdomen under längre tid kan ha en förhöjd risk att utveckla lymfom (cancer som påverkar lymfsystemet) och leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg).
    - Om du behandlas med Humira så kanske risken ökar för att utveckla lymfom, leukemi eller annan cancertyp. Vid sällsynta tillfällen har en ovanlig och allvarlig typ av lymfom observerats hos patienter som använder Humira. Vissa av dessa patienter behandlades också med azatioprin eller 6-merkaptopurin.
    - Berätta för din läkare om du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin tillsammans med Humira.
    - Fall av icke-melanom hudcancer har förekommit hos patienter som behandlas med Humira.
    - Om nya hudsår uppstår under eller efter behandling eller ifall befintliga hudsår ändrar utseende, berätta detta för din läkare.

- Det har förekommit andra cancerformer än lymfom, hos de patienter med en särskild lungsjukdom kallad kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och som behandlas med andra TNF-blockerare. Om du har KOL, eller är storrökare, ska du diskutera med din läkare huruvida det är lämpligt att behandla dig med TNF-blockerare.

Autoimmuna sjukdomar

- I sällsynta fall kan behandling med Humira ge ett lupusliknande syndrom. Kontakta din läkare om symtom som ihållande, oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet uppstår.

Barn och ungdomar

- Vaccinationer: om möjligt så ska ditt barn ha fått alla vaccinationer innan Humira börjar användas.

Andra läkemedel och Humira

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Du ska inte använda Humira tillsammans med läkemedel som innehåller de följande aktiva substanserna på grund av den ökade risken för allvarliga infektioner:
- anakinra
- abatacept.

Humira kan tas tillsammans med:
- metotrexat
- vissa sjukdomsmodifierande anti-reumatiska medel (till exempel sulfasalazin, hydroxiklorokin, leflunomid och guldberedningar för injektion)
- steroider eller smärtstillande läkemedel, inklusive icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID).

Om du har frågor, vänligen kontakta din läkare.

Graviditet och amning

- Du bör överväga att använda adekvat preventivmetod för att förhindra graviditet när du använder Humira och fortsätta använda det i minst 5 månader efter den sista behandlingen med Humira.
- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.
- Humira ska endast användas under graviditet om det behövs.
- Enligt en graviditetsstudie fanns ingen ökad risk för fosterskador när mamman hade fått Humira under graviditeten jämfört med mammor med samma sjukdom som inte använt Humira.
- Humira kan användas under amning.
- Om du får Humira 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 Humira under din graviditet innan ditt nyfödda barn ska vaccineras. (För mer information om vacciner se avsnittet ”Varningar och försiktighet”).

Körförmåga och användning av maskiner

Humira kan ha en liten påverkan på din förmåga att köra bil, cykla eller använda maskiner. En känsla av att rummet snurrar samt synstörningar kan inträffa när Humira används.

3. Hur du använder Humira

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

De rekommenderade doserna av Humira för varje godkänt användningsområde visas i tabellen nedan. Din läkare kan förskriva en annan styrka av Humira om du behöver en annan dosering.

Reumatoid artrit		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Vuxna	40 mg varannan vecka	Vid reumatoid artrit används metotrexat tillsammans med Humira. Om din läkare beslutar att metotrexat inte är lämpligt kan Humira användas ensamt. Om du har reumatoid artrit och du inte får metotrexat tillsammans med Humira kan din läkare besluta att ge dig 40 mg Humira varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Plackpsoriasis		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Vuxna	En startdos på 80 mg (en 80 mg injektion), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen.	Om du svarar otillräckligt på behandlingen kan din läkare öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Hidradenitis suppurativa		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Vuxna	En startdos på 160 mg (två 80 mg injektioner samma dag eller en 80 mg injektion per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (en 80 mg injektion) två veckor senare. Efter ytterligare två veckor fortsätter behandlingen med en dos på 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka, enligt din läkares ordination.	Det rekommenderas att du använder en bakteriedödande lösning dagligen på de områden som är påverkade.
Ungdomar 12–17 år som väger minst 30 kg eller mer	En startdos på 80 mg (en 80 mg injektion), följt av 40 mg varannan vecka med start en vecka senare.	Om du inte svarar tillräckligt på Humira 40 mg varannan vecka kan din läkare öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. Det rekommenderas att du dagligen använder en bakteriedödande lösning på de påverkade områdena.

Crohns sjukdom		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Barn, ungdomar och vuxna från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer	En startdos på 80 mg (en 80 mg injektion), följt av 40 mg två veckor senare. Ifall en snabbare förbättring är nödvändig, kan din läkare ge dig en startdos på 160 mg (två 80 mg injektioner samma dag eller en 80 mg injektion per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (en 80 mg injektion) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Läkare kan öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg	En startdos på 40 mg, följt av 20 mg två veckor senare. Ifall en snabbare förbättring är nödvändig, kan din läkare ge dig en startdos på 80 mg (en 80 mg injektion), följt av 40 mg två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.	Läkare kan öka doseringsfrekvensen till 20 mg varje vecka.

Ulcerös kolit		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Vuxna	En startdos på 160 mg (två 80 mg injektioner samma dag eller en 80 mg injektion per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (en 80 mg injektion) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Läkare kan öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger mindre än 40 kg	En startdos på 80 mg (en 80 mg injektion), följt av 40 mg (en 40 mg injektion) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Du ska fortsätta ta din vanliga dos Humira, även efter att du fyllt 18 år.
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer	En startdos på 160 mg (två 80 mg injektioner samma dag eller en 80 mg injektion per dag under två dagar i följd), följt av 80 mg (en 80 mg	Du ska fortsätta ta din vanliga dos Humira, även efter att du fyllt 18 år.

	injektion på en dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 80 mg varannan vecka.	

Uveit utan infektion		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Vuxna	En startdos på 80 mg (en 80 mg injektion), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen.	Kortikosteroider eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet kan fortsätta att tas under behandling med Humira. Humira kan även ges ensamt.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger mindre än 30 kg	20 mg varannan vecka	Läkare kan ordinera en startdos på 40 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen 20 mg varannan vecka. Humira rekommenderas att användas tillsammans med metotrexat.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Läkare kan ordinera en startdos på 80 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen 40 mg varannan vecka. Humira rekommenderas att användas tillsammans med metotrexat.

Hur Humira ges

Humira ges som en injektion under huden (via subkutan injektion).

Detaljerade instruktioner för hur du injicerar Humira finns under avsnitt 7 ”Att injicera Humira”.

Om du har använt mer Humira än du borde

Om du råkar injicera Humira oftare än din läkare eller apotekspersonal har ordinerat, kontakta din läkare eller apotekspersonal och berätta för dem att du har tagit för mycket. Ta alltid med dig den yttre kartongen, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Humira

Om du glömmer bort att ge dig själv en injektion, ska du ta en dos av Humira 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 Humira

Beslutet att sluta använda Humira ska diskuteras med din läkare. Dina symtom kan återkomma om du slutar använda Humira.

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 Humira injektionen.

Tala omedelbart om för din läkare om du märker något av följande

- allvarliga utslag, nässelutslag eller andra tecken på allergisk reaktion
- svullet ansikte, svullna händer, fötter
- ansträngd andning, svårt att svälja
- andnöd vid fysisk aktivitet eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar

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
- hosta
- stickningar
- känselbortfall
- dubbelseende
- arm eller bensvaghet
- en bula eller ett öppet sår som inte läker
- tecken och symtom på blodsjukdomar såsom långvarig feber, blåmärken, blödning, blekhet

Symtomen som beskrivs ovan kan vara tecken på biverkningar som beskrivs nedan och som har observerats vid användning av Humira.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- reaktioner på injektionsstället (inklusive smärta, svullnad, rodnad eller klåda)
- luftvägsinfektioner (inklusive förkylning, rinnande näsa, bihåleinflammation, lunginflammation)
- huvudvärk
- buksmärta
- illamående och kräkning
- hudutslag
- muskel- och skelettsmärta

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning och influensa)
- infektioner i tarmarna (inklusive gastroenterit)
- hudinfektioner (inklusive cellulit och bältros)
- öroninfektioner
- muninfektioner (inklusive tandinfektioner och herpes på läpparna)
- infektioner i könsorganen
- urinvägsinfektioner
- svampinfektioner
- ledinfektioner
- godartade tumörer
- hudcancer
- allergiska reaktioner (inklusive säsongsallergi)
- uttorkning
- humörsvängningar (inklusive depression)
- oro

- problem att sova
- känselstörningar såsom stickningar, myrkrypningar eller domning
- migrän
- nervrotskompression (inklusive smärta i korsryggen och bensmärta)
- synstörningar
- ögoninflammation
- inflammation i ögonlocket och ögonsvullnad
- yrsel
- känsla av att hjärtat slår snabbt
- högt blodtryck
- rodnad
- blödning (blodansamling utanför blodkärlen)
- hosta
- astma
- andfåddhet
- blödning i magtarmkanalen
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppblåsthet, halsbränna)
- magsyre-reflux (sura uppstötningar)
- torra ögon och torr mun
- klåda
- kliande utslag
- blåmärken
- hudinflammation (såsom eksem)
- sköra finger- och tånaglar
- ökad svettning
- håravfall
- nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis
- muskelspasmer
- blod i urinen
- njurproblem
- bröstsmärta
- ödem (svullnad)
- feber
- sänkt antal blodplättar (trombocyter) vilket ökar risken för blödning eller blåmärken
- försämrad läkning

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- opportunistiska infektioner (vilket inkluderar tuberkulos och andra infektioner som kan uppstå då motståndet mot sjukdomarna är sänkt)
- neurologiska infektioner (inklusive hjärnhinneinflammation orsakad av virus)
- ögoninfektioner
- bakterieinfektioner
- divertikulit (inflammation och infektion av tjocktarmen)
- cancer
- cancer som påverkar lymfsystemet
- melanom
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (oftast som sarkoidos)
- vaskulit (inflammation i blodkärlen)
- skakningar
- neuropati (nervsjukdom)
- stroke (slaganfall)
- hörselbortfall, ringande öron
- känsla av att hjärtat slår oregelbundet såsom ett missat hjärtslag

- hjärtproblem som kan orsaka andfåddhet eller svullna fötter
- hjärtinfarkt
- ett bråck i den stora artärväggen, inflammation och propp i en ven, blockering av ett blodkärl
- lungsjukdom som ger andfåddhet (inklusive lunginflammation)
- lungemboli(blockering i en lungartär)
- pleural effusion (onormal vätskeansamling mellan lungor och bröstkorg)
- inflammation i bukspottkörteln som orsakar svår smärta i buken och ryggen
- svårighet att svälja
- ansiktsödem (svullnad i ansiktet)
- gallblåseinflammation, gallstenar
- fettlever
- nattliga svettningar
- ärr
- 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 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);
- 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 av ansiktet) associerad med allergiska reaktioner
- erytema multiforme (inflammatoriska hudutslag)
- lupus-liknande syndrom(ihållande, oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet)
- angioödem (lokal svullnad av huden)
- lichenoida hudreaktioner (kliande röd-lila hudutslag)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- hepatosplenisk T-cellslymfom (en sällsynt blodcancer som ofta är dödlig)
- Merkel-cellcarcinom (en sorts hudcancer)
- Kaposis sarkom, en sällsynt cancer förknippad med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposis sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden
- leversvikt
- förvärrande av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (ser ut som hudutslag och åtföljs av muskelsvaghet)
- viktökning (för de flesta patienter var viktökningen liten)

Vissa biverkningar som observerats med Humira kanske inte uppvisar symtom och kan endast påvisas genom blodprover.
Dessa inkluderar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- låga blodvärden för vita blodceller
- låga blodvärden för röda blodceller
- förhöjda fetter i blodet
- förhöjda leverenzymer

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- höga blodvärden för vita blodceller
- låga blodvärden för blodplättar
- förhöjd urinsyra i blodet
- avvikande blodvärden för natrium
- låga blodvärden för kalcium
- låga blodvärden för fosfat
- högt blodsocker
- höga blodvärden för laktatdehydrogenas
- autoantikroppar närvarande i blodet
- låga blodvärden för kalium

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- förhöjda värden av bilirubin (blodprov av levern)

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)

- låga blodvärden för vita blodceller, röda blodceller och blodplättar

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Humira ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etikett/blister/kartong efter EXP.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Får inte frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Alternativ förvaring:

Vid behov (till exempel om du reser), så kan en Humira förfylld spruta förvaras vid rumstemperatur (upp till 25°C) under högst 14 dagar – säkerställ att den skyddas från ljus.

Då den tas ur kylskåpet för förvaring i rumstemperatur, **måste sprutan användas inom 14 dagar eller kasseras**, även om den stoppas tillbaks 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.
De andra innehållsämnena är mannitol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Humira 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta kommer i en steril lösning med 80 mg adalimumab upplöst i 0,8 ml lösning.

Humira förfylld spruta är en glasspruta som innehåller en lösning med adalimumab.

Humira förfylld spruta finns tillgänglig som en förpackning med 1 förfylld spruta för patientanvändning och en spritsudd.

Humira kan finnas tillgänglig som injektionsflaska, förfylld spruta och/eller som förfylld injektionspenna.

Innehavare av godkännande för försäljning

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Tillverkare

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Kontakta lokal företrädare för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 37278 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Denna text ändrades senast MM/ÅÅÅÅ

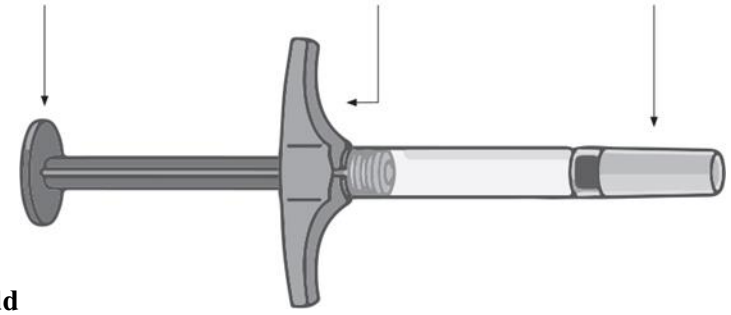
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

För att beställa en kopia av denna bipacksedel i förstorad text eller få texten uppläst,kontakta lokal företrädare för innehavaren av godkännandet för försäljning.

7. Att injicera Humira

- Följande instruktioner förklarar hur du ger dig själv en subkutan Humirainjektion med den förfyllda sprutan. Läs först igenom alla instruktioner noggrant och följ dem sedan steg för steg.
- Du kommer att instrueras av din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal angående tekniken för självinjicering.
- 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 vän.
- Använd varje förfylld spruta för endast en injektion.

Humira förfylld spruta



Kolv Fingergrepp Nålskydd

Använd inte den förfyllda sprutan och ring din läkare eller apotekspersonal om
- vätskan är grumlig, missfärgad eller har flagor eller partiklar i sig
- utgångsdatumet (EXP) har passerat
- vätskan har varit fryst eller lämnats i direkt solljus
- den förfyllda sprutan har tappats eller krossats

Ta endast bort nålskyddet direkt före en injektion. Förvara Humira utom syn- och räckhåll för barn.

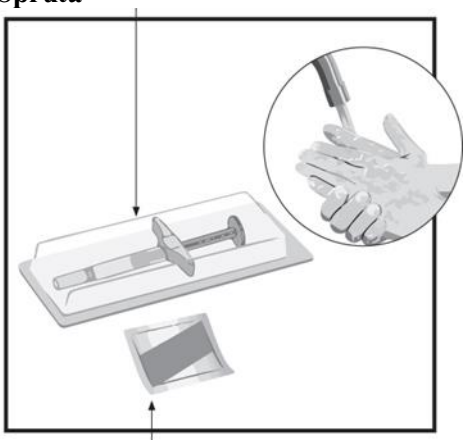
STEG 1
Ta ut Humira från kylskåpet.

Låt Humira ligga framme i rumstemperatur i **15 till 30 minuter** innan du injicerar.

- Ta **inte** bort nålskyddet medan Humira når rumstemperatur
- Värm **inte** Humira på något annat sätt. Till exempel, värm **inte** Humira i en mikrovågsugn eller i varmt vatten

STEG 2

Spruta



Spritsudd

Kontrollera utgångsdatumet (EXP). Använd **inte** den förfyllda sprutan om utgångsdatumet (EXP) har passerat.

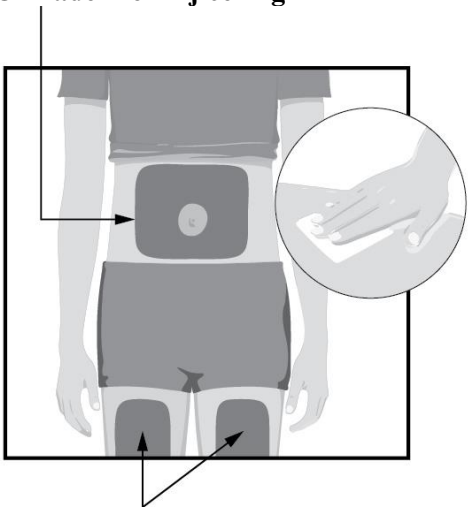
Lägg fram följande saker på en ren, plan yta

- 1 förfylld spruta för engångsbruk och
- 1 spritsudd

Tvätta och torka dina händer.

STEG 3

Områden för injicering



Områden för injicering

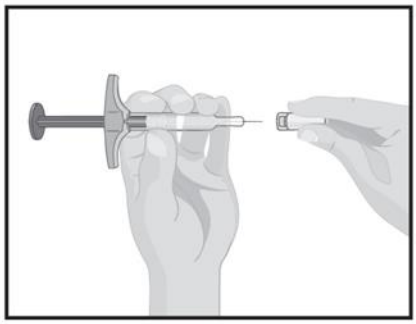
Välj ett injektionsställe:

- På framsidan av dina lår eller
- Din mage minst 5 cm från din navel
- Minst 3 cm från ditt senaste injektionsställe

Torka av injektionsstället med spritsudden i en cirkelrörelse.

- Injicera **inte** genom kläder
- Injicera **inte** i ett område där huden är öm, har blåmärke, röd, hård, ärrad, har bristningar eller i områden med psoriasisplack.

STEG 4



Håll den förfyllda sprutan i en hand.

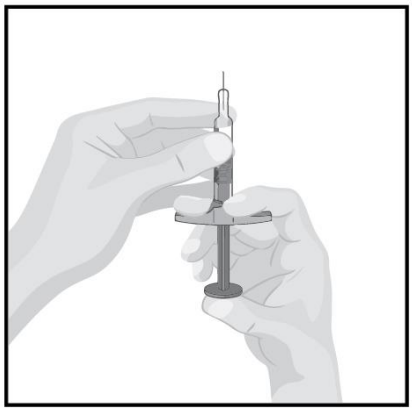
Kontrollera vätskan i den förfyllda sprutan.

- Kontrollera att vätskan är klar och färglös
- Använd **inte** den förfyllda sprutan om vätskan är grumlig eller innehåller partiklar
- Använd **inte** den förfyllda sprutan om den har tappats eller krossats

Dra försiktigt av nålskyddet rakt ut med den andra handen. Kasta nålskyddet. Sätt inte på nålskyddet igen.

- **Rör inte** nålen med dina fingrar eller låt inte nålen vidröra något annat.

STEG 5



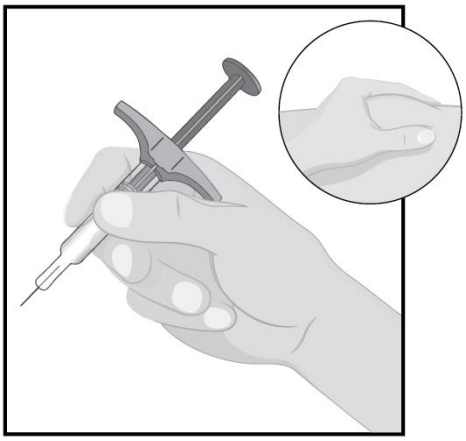
Håll den förfyllda sprutan med nålen riktad rakt upp.

- Håll den förfyllda sprutan i ögonhöjd med en hand så att du kan se luften i den förfyllda sprutan.

Tryck långsamt in kolven för att pressa ut luften genom nålen.

- Det är normalt att se en droppe vätska på toppen av nålen.

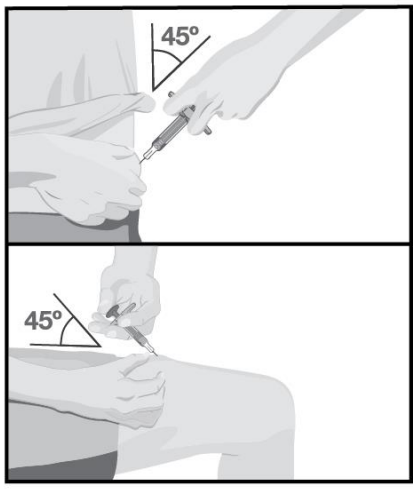
STEG 6



Håll i sprutkroppen på den förfyllda sprutan i en hand mellan tummen och pekfingret, så som du skulle hålla i en penna.

Ta tag i huden vid injektionsstället för att få en upphöjning och håll den stadigt.

STEG 7

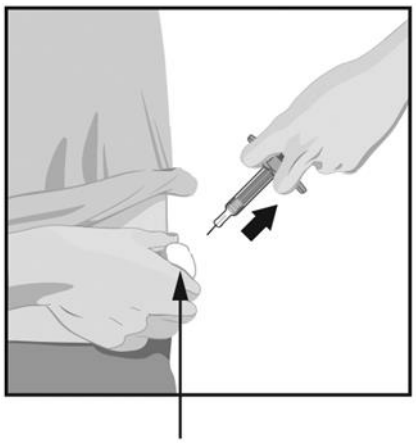


Tryck in nålen hela vägen in i huden med en 45 graders vinkel med en snabb, kort rörelse.

- När nålen har kommit in, släpp taget om huden vid injektionsstället.

Tryck långsamt in kolven hela vägen tills all vätska har injicerats och den förfyllda sprutan är tom.

STEG 8



Bomullstuss

När injektionen är klar, dra långsamt bort nålen ur huden och håll den förfyllda sprutan i samma vinkel som när den stacks in.

När injektionen är klar, placera en bomullstuss eller en bit gasbinda på injektionsstället.

- Gnugga **inte**
- En liten blödning kan uppstå vid injektionsstället, detta är helt normalt.

STEG 9

Släng den använda förfyllda sprutan i en speciell behållare som din läkare, sköterska eller apotekspersonal har instruerat dig. Sätt **aldrig** tillbaka nålskyddet.

- Den förfyllda sprutan ska **inte** återvinnas eller kastas i hushållssoporna
- Förvara **alltid** den förfyllda sprutan och den speciella behållaren utom syn- och räckhåll för barn

Nålskyddet, spritsudd, bomullstussar, gasbinda och förpackningsmaterial kan kastas i hushållsoporna.

Bipacksedel: Information till patienten

Humira 80 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 Humira ges till dig och under behandling med Humira. Behåll detta **Patientkort.**
- 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 Humira är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Humira
3. Hur du använder Humira
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Humira ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Att injicera Humira

1. Vad Humira är och vad det används för

Humira innehåller den aktiva substansen adalimumab.

Humira används för behandling av
- Reumatoid artrit(ledgångsreumatism)
- Plackpsoriasis
- Hidradenitis suppurativa(inflammation i huden)
- Crohns sjukdom(inflammation i tarmen)
- Ulcerös kolit(inflammation i tjocktarmen)
- Icke-infektiös uveit (uveit utan infektion, inflammation i ögat)

Den aktiva substansen i Humira, adalimumab, är en antikropp från människa. Monoklonala antikroppar är proteiner som fäster vid ett specifikt mål.

Målet för adalimumab är ett protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNFα), som är involverat i immunförsvaret och finns i förhöjda nivåer vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan. Genom att binda till TNFα, kan Humira minska den inflammatoriska processen vid dessa sjukdomar.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Humira används för att behandla måttlig till svår reumatoid artrit hos vuxna. Du kanske först får andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

Humira kan också användas för att behandla svår, aktiv och progressiv (fortskridande) reumatoid artrit som inte tidigare behandlats med metotrexat.

Humira kan bromsa den skada i lederna som den inflammatoriska sjukdomen orsakar och göra lederna mer rörliga.

Din läkare kommer att avgöra om Humira ska ges tillsammans med metotrexat eller ensamt.

Plackpsoriasis

Plackpsoriasis är en sjukdom som orsakar röda, flagiga och torra plack på huden som täcks av silvriga fjäll. Plackpsoriasis kan också involvera naglarna, som då kan smula sönder, bli tjockare och lyfta från nagelbädden, vilket kan vara smärtsamt.

Humira används för att behandla måttlig till svår kronisk plackpsoriasis hos vuxna.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (ibland kallat acne inversa) är en kronisk och ofta smärtsam inflammatorisk hudsjukdom. Symtomen kan vara ömma noduli (knölar) och abscesser (bölder) som kan läcka var. Sjukdomen påverkar vanligen specifika områden av huden, t.ex. under brösten, armhålorna, insidan av låren, ljumsken och rumpan. Ärrbildning kan också uppstå i de påverkade områdena.

Humira används för att behandla
- måttlig till svår hidradenitis suppurativa hos vuxna och
- måttlig till svår hidradenitis suppurativa hos ungdomar 12–17 år.

Humira kan minska antalet knölar och bölder som sjukdomen orsakar samt smärtan som ofta är kopplad till sjukdomen. Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

Crohns sjukdom

Crohns sjukdom är en inflammatorisk sjukdom i matsmältningssystemet.

Humira används för att behandla
- måttlig till svår Crohns sjukdom hos vuxna och
- måttlig till svår Crohns sjukdom hos barn och ungdomar 6–17 år.

Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

Ulcerös kolit

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen.

Humira används för att behandla
- måttlig till svår ulcerös kolit hos vuxna och
- måttlig till svår ulcerös kolit hos barn och ungdomar 6–17 år

Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

Uveit utan infektion

Uveit är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat.

Humira används för att behandla

- vuxna med uveit utan infektion där inflammationen som påverkar bakre delen av ögat
- barn från 2 års ålder med kronisk uveit utan infektion där inflammationen påverkar främre delen av ögat

Inflammationen kan leda till försämrad syn och/eller förekomst av floaters i ögat (svarta prickar eller stripiga linjer som rör sig över synfältet). Humira fungerar genom att minska denna inflammation. Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt på dessa läkemedel kommer du att få Humira.

2. Vad du behöver veta innan du använder Humira

Använd inte Humira:

- Om du är allergisk mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

- Om du har aktiv tuberkulos eller andra allvarliga infektioner (se ”Varningar och försiktighet”). Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har symtom på infektioner, till exempel feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem.

- Om du har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att berätta för din läkare om du har eller har haft ett allvarligt hjärtproblem (se ”Varningar och försiktighet”).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Humira.

Allergiska reaktioner

- Om du får allergiska reaktioner med symtom såsom trånghetskänsla i bröstet, väsande andning, yrsel, svullnad eller utslag, ska du sluta injicera Humira och kontakta din läkare omgående eftersom dessa reaktioner i sällsynta fall kan vara livshotande.

Infektioner

- Om du har någon infektion, inklusive kroniska infektioner eller en infektion i en viss kroppsdel (till exempel bensår) måste du rådgöra med din läkare innan du börjar med Humira. Om du är osäker, kontakta din läkare.

- Du kanske lättare får infektioner medan du får behandling med Humira. Denna risk kan öka ifall du har problem med dina lungor. Dessa infektioner kan vara allvarliga och inkluderar:
    - tuberkulos
    - infektioner orsakade av virus, svamp, parasiter eller bakterier
    - allvarlig infektion i blodet (sepsis)

  I sällsynta fall kan dessa bli livshotande. Det är viktigt att berätta för din läkare om du får symtom såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda Humira.

- Tala om för din läkare ifall du bor eller reser i regioner där svampinfektioner (till exempel histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos) är mycket vanliga.

- Tala om för din läkare om du har haft infektioner som återkommer eller andra åkommor som ökar risken för infektioner.

- Om du är över 65 år kan du vara mer känslig för att få infektioner medan du använder Humira. Du och din läkare ska vara särskilt uppmärksamma på tecken på infektion medan du behandlas med Humira. Det är viktigt att tala om för din läkare om du får symtom på infektion, såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär.

Tuberkulos

- Det är mycket viktigt att du berättar för din läkare om du någonsin har haft tuberkulos, eller om du har varit i nära kontakt med någon som har haft tuberkulos. Om du har aktiv tuberkulos, använd inte Humira.

    - Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Humira, kommer läkaren att undersöka dig för tecken och symtom på tuberkulos innan behandling med Humira påbörjas. Denna inkluderar en omfattande sjukdomshistoria och lämpliga undersökningar (till exempel lungröntgen och ett tuberkulintest). Utförandet och resultaten av dessa tester ska anges på ditt **Patientkort**.

    - Tuberkulos kan utvecklas under behandling även om du har fått behandling för att förebygga tuberkulos.

    - Om symtom på tuberkulos (till exempel ihållande hosta, viktminskning, brist på energi, lätt feber), eller om någon annan infektion uppkommer under eller efter behandlingen, måste du genast berätta detta för din läkare.

Hepatit B

- Tala om för din läkare ifall du är bärare av hepatit B virus (HBV), ifall du har en aktiv HBV-infektion eller om du tror att det finns risk för dig att få HBV.

    - Din läkare bör testa dig för Hepatit B. Hos patienter som bär på HBV kan Humira göra så att viruset blir aktivt igen.

    - I vissa sällsynta fall, speciellt ifall du tar andra läkemedel som hämmar immunsystemet, kan reaktivering av HBV vara livshotande.

Operationer och tandingrepp

- Om du snart ska genomgå en operation eller ett tandingrepp, informera din läkare om att du tar Humira. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda Humira.

Demyelinerande sjukdom

- Om du har eller utvecklar en demyelinerande sjukdom (en sjukdom som påverkar de isolerande lagren runt nerverna, såsom multipel skleros (MS)), kommer din läkare att avgöra om du kan få eller ska fortsätta behandlas med Humira. Berätta omedelbart för din läkare om du får symtom så som ändringar i synen, svaghet i armar eller ben, eller domningar eller stickningar någonstans på kroppen.

Vaccinationer

- Vissa vacciner kan orsaka infektioner och ska inte ges under behandlingen med Humira.

    - Kontrollera med din läkare innan du vaccineras.

- Det rekommenderas att barn, om möjligt, vaccineras enligt gällande riktlinjer för allmän vaccination före behandling med Humira påbörjas.

- Om du har fått Humira under din graviditet kan ditt nyfödda barn ha en ökad risk för att få en sådan infektion i upp till fem månader efter den sista Humiradosen du fick under graviditeten. Det är viktigt att du berättar för barnläkaren och annan sjukvårdspersonal om att du använde Humira under din graviditet så att de kan bestämma när ditt nyfödda barn ska vaccineras.

Hjärtsvikt

- Om du har mild hjärtsvikt och behandlas med Humira, måste dina hjärtproblem övervakas noggrant av din läkare. Det är viktigt att tala om för din läkare om du har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma. Om du utvecklar nya symtom eller om symtom på hjärtsvikt förvärras (t.ex. andfåddhet eller svullna fötter), måste du kontakta din läkare omedelbart. Din läkare kommer att avgöra om du bör få Humira.

Feber, blåmärken, blödning eller blekhet

- Hos vissa patienter klarar inte kroppen att tillverka tillräckligt antal blodceller som hjälper din kropp att bekämpa infektioner eller stoppa blödningar. Din läkare kan då besluta att behandlingen ska avbrytas. Om du får feber som inte går ner, får blåmärken eller blöder lätt eller ser mycket blek ut, ring din läkare omedelbart.

Cancer

- Mycket sällsynta fall av vissa cancertyper har förekommit hos barn och vuxna som behandlas med Humira eller andra TNF-blockerare.

    - Patienter med svårare reumatoid artrit som har haft sjukdomen under längre tid kan ha en förhöjd risk att utveckla lymfom (cancer som påverkar lymfsystemet) och leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg).
    - Om du behandlas med Humira så kanske risken ökar för att utveckla lymfom, leukemi eller annan cancertyp. Vid sällsynta tillfällen har en ovanlig och allvarlig typ av lymfom observerats hos patienter som använder Humira. Vissa av dessa patienter behandlades också med azatioprin eller 6-merkaptopurin.
    - Berätta för din läkare om du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin tillsammans med Humira.
    - Fall av icke-melanom hudcancer har förekommit hos patienter som behandlas med Humira.
    - Om nya hudsår uppstår under eller efter behandling eller ifall befintliga hudsår ändrar utseende, berätta detta för din läkare.

- Det har förekommit andra cancerformer än lymfom, hos de patienter med en särskild lungsjukdom kallad kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och som behandlas med andra TNF-blockerare. Om du har KOL, eller är storrökare, ska du diskutera med din läkare huruvida det är lämpligt att behandla dig med TNF-blockerare.

Autoimmuna sjukdomar

- I sällsynta fall kan behandling med Humira ge ett lupusliknande syndrom. Kontakta din läkare om symtom som ihållande, oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet uppstår.

Barn och ungdomar

- Vaccinationer: om möjligt så ska ditt barn ha fått alla vaccinationer innan Humira börjar användas.

Andra läkemedel och Humira

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Du ska inte använda Humira tillsammans med läkemedel som innehåller de följande aktiva substanserna på grund av den ökade risken för allvarliga infektioner:
- anakinra
- abatacept.

Humira kan tas tillsammans med:
- metotrexat
- vissa sjukdomsmodifierande anti-reumatiska medel (till exempel sulfasalazin, hydroxiklorokin, leflunomid och guldberedningar för injektion)
- steroider eller smärtstillande läkemedel, inklusive icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID).

Om du har frågor, vänligen kontakta din läkare.

Graviditet och amning

- Du bör överväga att använda adekvat preventivmetod för att förhindra graviditet när du använder Humira och fortsätta använda det i minst 5 månader efter den sista behandlingen med Humira.
- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.
- Humira ska endast användas under graviditet om det behövs.
- Enligt en graviditetsstudie fanns ingen ökad risk för fosterskador när mamman hade fått Humira under graviditeten jämfört med mammor med samma sjukdom som inte använt Humira.
- Humira kan användas under amning.
- Om du får Humira 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 Humira under din graviditet innan ditt nyfödda barn ska vaccineras. (För mer information om vacciner se avsnittet ”Varningar och försiktighet”).

Körförmåga och användning av maskiner

Humira kan ha en liten påverkan på din förmåga att köra bil, cykla eller använda maskiner. En känsla av att rummet snurrar samt synstörningar kan inträffa när Humira används.

3. Hur du använder Humira

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

De rekommenderade doserna av Humira för varje godkänt användningsområde visas i tabellen nedan. Din läkare kan förskriva en annan styrka av Humira om du behöver en annan dosering.

Reumatoid artrit		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Vuxna	40 mg varannan vecka	Vid reumatoid artrit används metotrexat tillsammans med Humira. Om din läkare beslutar att metotrexat inte är lämpligt kan Humira användas ensamt. Om du har reumatoid artrit och du inte får metotrexat tillsammans med Humira kan din läkare besluta att ge dig 40 mg Humira varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Plackpsoriasis		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Vuxna	En startdos på 80 mg (en 80 mg injektion), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen.	Om du svarar otillräckligt på behandlingen kan din läkare öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Hidradenitis suppurativa		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Vuxna	En startdos på 160 mg (två 80 mg injektioner samma dag eller en 80 mg injektion per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (en 80 mg injektion) två veckor senare. Efter ytterligare två veckor fortsätter behandlingen med en dos på 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka, enligt din läkares ordination.	Det rekommenderas att du använder en bakteriedödande lösning dagligen på de områden som är påverkade.
Ungdomar 12–17 år som väger minst 30 kg eller mer	En startdos på 80 mg (en 80 mg injektion) följt av 40 mg varannan vecka med start en vecka senare.	Om du inte svarar tillräckligt på Humira 40 mg varannan vecka kan din läkare öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. Det rekommenderas att du dagligen använder en bakteriedödande lösning på de påverkade områdena.

Crohns sjukdom		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Barn, ungdomar och vuxna 6–17 år som väger 40 kg eller mer	En startdos på 80 mg (en 80 mg injektion), följt av 40 mg två veckor senare. Ifall en snabbare förbättring är nödvändig, kan din läkare ge dig en startdos på 160 mg (två 80 mg injektioner samma dag eller en 80 mg injektion per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (en 80 mg injektion) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Läkare kan öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg	En startdos på 40 mg, följt av 20 mg två veckor senare. Ifall en snabbare förbättring är nödvändig, kan din läkare ge dig en startdos på 80 mg (en 80 mg injektion), följt av 40 mg två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.	Läkare kan öka doseringsfrekvensen till 20 mg varje vecka.

Ulcerös kolit		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Vuxna	En startdos på 160 mg (två 80 mg injektioner samma dag eller en 80 mg injektion per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (en 80 mg injektion) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Läkare kan öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger mindre än 40 kg	Första dosen på 80 mg (en 80 mg injektion), följt av 40 mg (en 40 mg injektion) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Du ska fortsätta ta din vanliga dos Humira, även efter att du fyllt 18 år.
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer	Första dosen på 160 mg (två 80 mg injektioner samma dag eller en 80 mg injektion per dag under två dagar i följd), följt av 80 mg (en 80 mg injektion) två veckor senare.	Du ska fortsätta ta din vanliga dos Humira, även efter att du fyllt 18 år.

	Därefter är den vanliga dosen 80 mg varannan vecka.	

Uveit utan infektion		
Ålder eller kroppsvikt	**Hur mycket och hur ofta ska det tas?**	**Observera**
Vuxna	En startdos på 80 mg (en 80 mg injektion), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen.	Kortikosteroider eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet kan fortsätta att tas under behandling med Humira. Humira kan även ges ensamt.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger mindre än 30 kg	20 mg varannan vecka	Läkare kan ordinera en startdos på 40 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen 20 mg varannan vecka. Humira rekommenderas att användas tillsammans med metotrexat.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Läkare kan ordinera en startdos på 80 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen 40 mg varannan vecka. Humira rekommenderas att användas tillsammans med metotrexat.

Hur Humira ges

Humira ges som en injektion under huden (via subkutan injektion).

Detaljerade instruktioner för hur du injicerar Humira finns under avsnitt 7”Att injicera Humira”.

Om du har använt mer Humira än du borde

Om du råkar injicera Humira oftare än din läkare eller apotekspersonal har ordinerat, bör du kontakta din läkare eller apotekspersonal och berätta för dem att du har tagit för mycket. Ta alltid med dig den yttre kartongen, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Humira

Om du glömmer bort att ge dig själv en injektion, ska du ta en dos av Humira 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 Humira

Beslutet att sluta använda Humira ska diskuteras med din läkare. Dina symtom kan återkomma om du slutar använda Humira.

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 Humira injektionen.

Tala omedelbart om för din läkare om du märker något av följande

- allvarliga utslag, nässelutslag eller andra tecken på allergisk reaktion
- svullet ansikte, svullna händer, fötter
- ansträngd andning, svårt att svälja
- andnöd vid fysisk aktivitet eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar

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
- hosta
- stickningar
- känselbortfall
- dubbelseende
- arm eller bensvaghet
- en bula eller ett öppet sår som inte läker
- tecken och symtom på blodsjukdomar såsom långvarig feber, blåmärken, blödning, blekhet

Symtomen som beskrivs ovan kan vara tecken på biverkningar som beskrivs nedan och som har observerats vid användning av Humira.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- reaktioner på injektionsstället (inklusive smärta, svullnad, rodnad eller klåda)
- luftvägsinfektioner (inklusive förkylning, rinnande näsa, bihåleinflammation, lunginflammation)
- huvudvärk
- buksmärta
- illamående och kräkning
- hudutslag
- muskel- och skelettsmärta

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning och influensa)
- infektioner i tarmarna (inklusive gastroenterit)
- hudinfektioner (inklusive cellulit och bältros)
- öroninfektioner
- muninfektioner (inklusive tandinfektioner och herpes på läpparna)
- infektioner i könsorganen
- urinvägsinfektioner
- svampinfektioner
- ledinfektioner
- godartade tumörer
- hudcancer
- allergiska reaktioner (inklusive säsongsallergi)
- uttorkning
- humörsvängningar (inklusive depression)
- oro

- problem att sova
- känselstörningar såsom stickningar, myrkrypningar eller domning
- migrän
- nervrotskompression (inklusive smärta i korsryggen och bensmärta)
- synstörningar
- ögoninflammation
- inflammation i ögonlocket och ögonsvullnad
- yrsel
- känsla av att hjärtat slår snabbt
- högt blodtryck
- rodnad
- blödning (blodansamling utanför blodkärlen)
- hosta
- astma
- andfåddhet
- blödning i magtarmkanalen
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppblåsthet, halsbränna)
- magsyre-reflux (sura uppstötningar)
- torra ögon och torr mun
- klåda
- kliande utslag
- blåmärken
- hudinflammation (såsom eksem)
- sköra finger- och tånaglar
- ökad svettning
- håravfall
- nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis
- muskelspasmer
- blod i urinen
- njurproblem
- bröstsmärta
- ödem (svullnad)
- feber
- sänkt antal blodplättar (trombocyter) vilket ökar risken för blödning eller blåmärken
- försämrad läkning

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- opportunistiska infektioner (vilket inkluderar tuberkulos och andra infektioner som kan uppstå då motståndet mot sjukdomarna är sänkt)
- neurologiska infektioner (inklusive hjärnhinneinflammation orsakad av virus)
- ögoninfektioner
- bakterieinfektioner
- divertikulit (inflammation och infektion av tjocktarmen)
- cancer
- cancer som påverkar lymfsystemet
- melanom
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (oftast som sarkoidos)
- vaskulit (inflammation i blodkärlen)
- skakningar
- neuropati (nervsjukdom)
- stroke (slaganfall)
- hörselbortfall, ringande öron
- känsla av att hjärtat slår oregelbundet såsom ett missat hjärtslag

- hjärtproblem som kan orsaka andfåddhet eller svullna fötter
- hjärtinfarkt
- ett bråck i den stora artärväggen, inflammation och propp i en ven, blockering av ett blodkärl
- lungsjukdom som ger andfåddhet (inklusive lunginflammation)
- lungemboli(blockering i en lungartär)
- pleural effusion (onormal vätskeansamling mellan lungor och bröstkorg)
- inflammation i bukspottkörteln som orsakar svår smärta i buken och ryggen
- svårighet att svälja
- ansiktsödem (svullnad i ansiktet)
- gallblåseinflammation, gallstenar
- fettlever
- nattliga svettningar
- ärr
- 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 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);
- 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 av ansiktet) associerad med allergiska reaktioner
- erytema multiforme (inflammatoriska hudutslag)
- lupus-liknande syndrom(ihållande, oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet)
- angioödem (lokal svullnad av huden)
- lichenoida hudreaktioner (kliande röd-lila hudutslag)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- hepatosplenisk T-cellslymfom (en sällsynt blodcancer som ofta är dödlig)
- Merkel-cellcarcinom (en sorts hudcancer)
- Kaposis sarkom, en sällsynt cancer förknippad med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposis sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden
- leversvikt
- förvärrande av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (ser ut som hudutslag och åtföljs av muskelsvaghet)
- viktökning (för de flesta patienter var viktökningen liten)

Vissa biverkningar som observerats med Humira kanske inte uppvisar symtom och kan endast påvisas genom blodprover. Dessa inkluderar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- låga blodvärden för vita blodceller
- låga blodvärden för röda blodceller
- förhöjda fetter i blodet
- förhöjda leverenzymer

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- höga blodvärden för vita blodceller
- låga blodvärden för blodplättar
- förhöjd urinsyra i blodet
- avvikande blodvärden för natrium
- låga blodvärden för kalcium
- låga blodvärden för fosfat
- högt blodsocker
- höga blodvärden för laktatdehydrogenas
- autoantikroppar närvarande i blodet
- låga blodvärden för kalium

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- förhöjda värden av bilirubin (blodprov av levern)

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)

- låga blodvärden för vita blodceller, röda blodceller och blodplättar

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Humira ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etikett/blister/kartong efter EXP.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Får inte frysas.

Förvara injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Alternativ förvaring:

Vid behov (till exempel om du reser), så kan en Humira injektionspenna förvaras vid rumstemperatur (upp till 25°C) under högst 14 dagar – säkerställ att den skyddas från ljus.
Då den tas ur kylskåpet för förvaring i rumstemperatur, **måste pennan användas inom 14 dagar eller kasseras**, även om den stoppas tillbaks i kylskåpet.

Du ska skriva upp datumet då pennan 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.
De andra innehållsämnena är mannitol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Humira 80 mg injektionsvätska för injektion i förfyllda injektionspennor kommer i en steril lösning med 80 mg adalimumab upplöst i 0,8 ml lösning.

Humira förfylld injektionspenna är en engångs grå- och plommonfärgad penna som innehåller en glasspruta med Humira. Det finns två höljen – en är grå och märkt ‘1’ och den andra är plommonfärgad och märkt ‘2’. Det finns ett fönster på bägge sidor av pennan genom vilka man kan se Humira lösningen i sprutan.

Humira förfylld injektionspenna finns tillgänglig i förpackningar innehållande:
- 1 förfylld injektionspenna för patientanvändning med 2 spritsuddar (1 extra)
- 3 förfyllda injektionspennor för patientanvändning med 4 spritsuddar (1 extra)

Alla förpackningar kanske inte marknadsförs.

Humira finns som en injektionsflaska, en förfylld spruta eller som en förfylld injektionspenna.

Innehavare av godkännande för försäljning

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Tillverkare

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Kontakta lokal företrädare för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 37278 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Denna text ändrades senast MM/ÅÅÅÅ

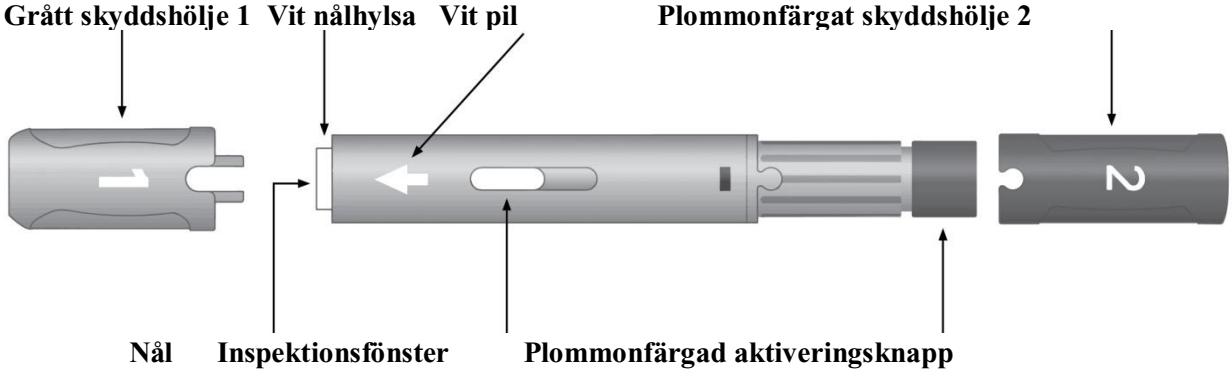
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

För att beställaen kopia av denna bipacksedel i förstorad text eller få texten uppläst, kontakta lokal företrädare för innehavaren av godkännandet för försäljning.

7. Att injicera Humira

- Följande instruktioner förklarar hur du ger dig själv en subkutan Humirainjektion med den förfyllda pennan. Läs först igenom alla instruktioner noggrant och följ dem sedan steg för steg.
- Du kommer att instrueras av din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal angående tekniken för självinjicering.
- 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 vän.
- Använd varje förfylld penna för endast en injektion.

Humira förfylld penna



Använd inte den förfyllda pennan och ring din läkare eller apotekspersonal om
- vätskan är grumlig, missfärgad eller har flagor eller partiklar i sig
- utgångsdatumet (EXP) har passerat
- vätskan har varit fryst eller lämnats i direkt solljus
- den förfyllda pennan har tappats eller krossats

Ta endast bort skyddshöljena direkt före en injektion. Förvara Humira utom syn- och räckhåll förbarn.

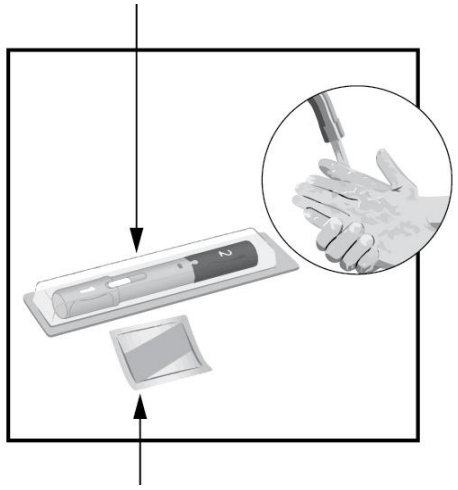
STEG 1
Ta ut Humira från kylskåpet.

Låt Humira ligga framme i rumstemperatur i **15 till 30 minuter** innan du injicerar.

- Ta **inte** bort det grå eller plommonfärgade skyddshöljet medan Humira når rumstemperatur.
- Värm **inte** Humira på något annat sätt. Till exempel, värm **inte** Humira i en mikrovågsugn eller i varmt vatten.

STEG 2

Penna



Spritsudd

Kontrollera utgångsdatumet (EXP). Använd **inte** den förfyllda pennan om utgångsdatumet (EXP) har passerat.

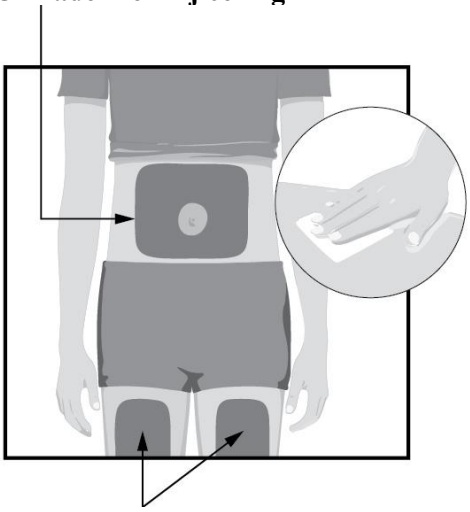
Lägg fram följande saker på en ren, plan yta.

- 1 förfylld penna för engångsbruk och
- 1 spritsudd

Tvätta och torka dina händer.

STEG 3

Områden för injicering



Områden för injicering

Välj ett injektionsställe:

- På framsidan av dina lår eller
- Din mage minst 5 cm från din navel
- Minst 3 cm från ditt senaste injektionsställe

Torka av injektionsstället med spritsudden i en cirkelrörelse.

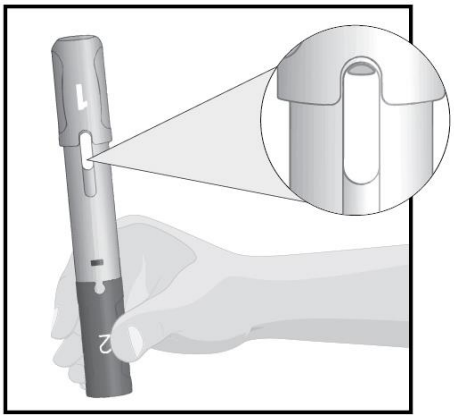
- Injicera **inte** genom kläder
- Injicera **inte** i ett område där huden är öm, har blåmärke, röd, hård, ärrad, har bristningar eller i områden med psoriasisplack.

STEG 4

Håll injektionspennan med det grå skyddshöljet 1 riktad uppåt.

Kontrollera inspektionsfönstret.

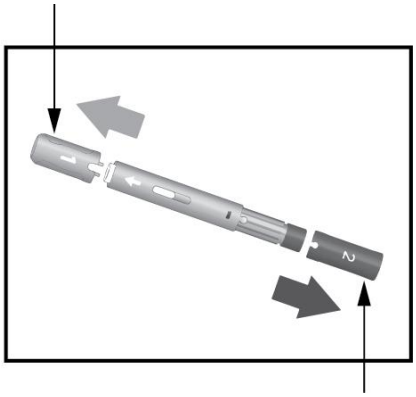
- Det är normalt att se 1 eller fler bubblor i fönstret
- Kontrollera att vätskan är klar och färglös
- Använd **inte** den förfyllda pennan om vätskan är grumlig eller innehåller partiklar



- Använd **inte** den förfyllda pennan om den har tappats eller krossats

STEG 5

Skyddshölje 1



Skyddshölje 2

Dra av det grå skyddshöljet 1 rakt ut. Kasta det grå skyddshöljet. Sätt **inte** på det igen.

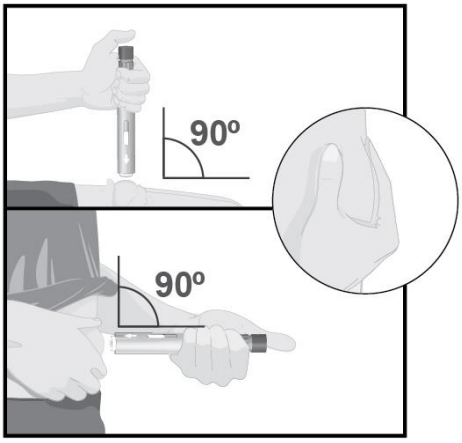
- Kontrollera att det lilla svarta nålskyddet över sprutan följde med skyddshöljet.
- Det är normalt att se några små droppar vätska komma ut från nålen.

Dra av det plommonfärgade skyddshöljet 2 rakt ut. Kasta det plommonfärgade skyddshöljet. Sätt **inte** på det igen.

Den förfyllda pennan är nu redo att användas.

Vänd den förfyllda pennan så att den vita pilen pekar mot injektionsstället.

STEG 6



Ta tag i huden vid injektionsstället med din andra hand för att få en upphöjning och håll den stadigt tills injektionen är klar.

Peka den vita pilen mot injektionsstället (låret eller magen).

Placera den vita nålhylsan i en rät vinkel (**90**°) mot injektionsstället.

Håll den förfyllda pennan så att du kan se inspektionsfönstret.

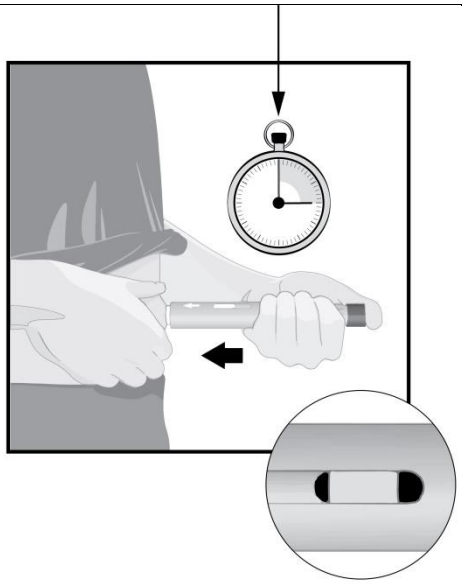
Tryck **inte** ner den plommonfärgade aktiveringsknappen förrän du är redo att injicera.

STEG 7

15 sekunder

Tryck stadigt den förfyllda pennan mot injektionsstället innan du påbörjar injektionen. **Fortsätt trycka ner** för att förhindra att den förfyllda pennan flyttas från huden under injektionen.

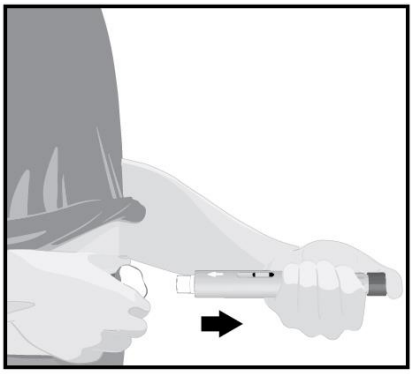
Tryck ner den plommonfärgade aktiveringsknappen och räkna långsamt till **15** sekunder.



- Ett högt **”klick”** signalerar att injektionen har startat
- **Fortsätt trycka** ner den förfyllda pennan **stadigt** mot injektionsstället tills injektionen är klar

Injektionen är klar när den gula indikatorn har slutat röra på sig.

STEG 8



Lyft långsamt injektionspennan från huden när injektionen är klar. Det vita nålskyddet kommer att åka ner över nålspetsen.

- En liten mängd vätska vid injektionsstället är normalt

Om det är mer än några små droppar av vätska vid injektionsstället, kontakta din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Efter att injektionen är klar, placera en bomullstuss eller en bit gasbinda på injektionsstället.

- Gnugga **inte**
- En liten blödning kan uppstå vid injektionsstället, detta är helt normalt.

STEG 9

Släng den använda förfyllda pennan i en speciell behållare som din läkare, sköterska eller apotekspersonal har instruerat dig.

- Den förfyllda pennan ska **inte** återvinnas eller kastas i hushållssoporna
- Förvara **alltid** den förfyllda pennan och den speciella behållaren utom syn- och räckhåll för barn

Skyddshöljen, spritsudd, bomullstussar, gasbinda och förpackningsmaterial kan kastas i hushållsoporna.