

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Idacio 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Idacio 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Idacio 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

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

Idacio 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

Idacio 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.

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

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

#### Juvenil idiopatisk artrit

##### *Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit*

Idacio 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). Idacio kan ges som monoterapi vid

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

#### *Entesitrelaterad artrit*

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

#### Axial spondylartrit

##### *Ankyloserande spondylit (AS)*

Idacio 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*

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

#### Psoriasisartrit

Idacio är indicerat för behandling av aktiv och progredierande psoriasisartrit hos vuxna när andra sjukdomsmodifierande anti-reumatiska läkemedel inte haft tillräcklig effekt. Adalimumab har visat sig reducera progressionshastigheten av perifer leddskada 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

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

#### Pediatriiska patienter med plackpsoriasis

Idacio 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)

Idacio 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

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

#### Pediatriiska patienter med Crohns sjukdom

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

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

### Ulcerös kolit

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

### Pediatriiska patienter med ulcerös kolit

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

### Uveit

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

### Pediatriiska patienter med uveit

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

## **4.2 Dosering och administreringssätt**

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

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

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

### Dosering

#### *Reumatoid artrit*

Den rekommenderade dosen av Idacio 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 Idacio.

Behandling med glukokortikoider, salicylater, icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel eller analgetika kan fortsätta under behandling med Idacio. 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 Idacio 40 mg varannan vecka ha nytta av en dosökning 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.

Idacio kan finnas tillgängligt i andra 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 adalimumab efter behandlingsavbrott i 70 dagar eller längre resulterade i samma omfattning av kliniskt svar och liknande säkerhetsprofil som före dosavbrott.

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

Den rekommenderade dosen av Idacio 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 Idacio 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 Idacio 40 mg varannan vecka kan dra nytta av en dosökning 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 dosökning (se avsnitt 5.1). Om patienten svarar tillfredställande på behandlingen med 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka kan dosen därefter minskas till 40 mg varannan vecka.

Idacio kan finnas tillgängligt i andra förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

### *Hidradenitis suppurativa*

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

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

Om behandlingen avbryts kan Idacio 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).

Idacio kan finnas tillgängligt i andra förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

### *Crohns sjukdom*

Den rekommenderade induktionsdosen av Idacio 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 Idacio och tecken och symtom på sjukdomen återkommer kan Idacio 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 Idacio 40 mg varannan vecka kan ha fördel av att ändra dosen till 40 mg Idacio varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

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

Idacio kan finnas tillgängligt i andra 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 Idacio 40 mg varannan vecka kan ha fördel av att dosen av Idacio 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.

Idacio kan finnas tillgängligt i andra förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

### *Uveit*

Den rekommenderade dosen av Idacio för vuxna patienter med uveit är en startdos på 80 mg, följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen. Det finns begränsad erfarenhet av att påbörja behandling med adalimumab som monoterapi. Behandling med Idacio 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 Idacio.

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

Idacio kan finnas tillgängligt i andra förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

#### Särskilda populationer

##### *Äldre*

Ingen dosjustering krävs.

##### *Försämrade njur- och/eller leverfunktion*

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

##### *Pediatrisk population*

#### Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit från 2 års ålder

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

**Tabell 1. Idacio dosering för patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit**

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

Tillgänglig data tyder på att kliniskt svar vanligtvis erhålls inom 12 veckors behandling. Fortsatt behandling ska noga övervägas hos patienter som inte svarar inom detta tidsintervall.

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

Idacio kan finnas tillgängligt i andra förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

#### Entesitrelaterad artrit

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

**Tabell 2. Idacio dosering för patienter med entesitrelaterad artrit**

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

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

Idacio kan finnas tillgängligt i andra förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

#### Psoriasisartrit och axial spondylartrit inklusive ankyloserande spondylit

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

#### Pediatrika patienter med plackpsoriasis

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

**Tabell 3. Idacio dosering för pediatrika patienter med plackpsoriasis**

| <b>Kroppsvikt</b>  | <b>Doseringsregim</b>                                                                 |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 Idacio är motiverat ska ovanstående dosering och behandlingstid följas.

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

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

Idacio kan finnas tillgängligt i andra 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 adalimumab hos ungdomar med HS. Doseringen av adalimumab hos dessa patienter har bestämts genom farmakokinetisk modellering och simulering (se avsnitt 5.2).

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

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

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

Om behandlingen avbryts kan Idacio återinsättas vid behov.

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

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

Idacio kan finnas tillgängligt i andra förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

#### Pediatrika patienter med Crohns sjukdom

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

**Tabell 4. Idacio dosering för pediatrika patienter med Crohns sjukdom**

| Kroppsvikt | Induktionsdos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Underhållsdos med start vecka 4 |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| < 40 kg    | <ul style="list-style-type: none"> <li>40 mg vecka 0 och 20 mg vecka 2</li> </ul> <p>I de fall som kräver ett snabbare behandlingssvar, kan följande dos användas, med medvetenheten att risken för biverkningar kan vara högre vid användning av den högre induktionsdosen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg vecka 0 och 40 mg vecka 2</li> </ul>  | 20 mg varannan vecka            |
| ≥ 40 kg    | <ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg vecka 0 och 40 mg vecka 2</li> </ul> <p>I de fall som kräver ett snabbare behandlingssvar, kan följande dos användas, med medvetenheten att risken för biverkningar kan vara högre vid användning av den högre induktionsdosen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>160 mg vecka 0 och 80 mg vecka 2</li> </ul> | 40 mg varannan vecka            |

De patienter som uppvisar 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 adalimumab för barn under 6 år för denna indikation.

Idacio kan finnas tillgängligt i andra förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

#### Pediatrik ulcerös kolit

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

**Tabell 5. Idacio dosering för pediatrika patienter med ulcerös kolit**

| Kroppsvikt | Induktionsdos                                                                                                                                                                                                                                                      | Underhållsdos med start vecka 4* |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| < 40 kg    | <ul style="list-style-type: none"> <li>•80 mg vecka 0 (givet som två 40 mg injektioner under en dag) och</li> <li>•40 mg vecka 2 (givet som en 40 mg injektion)</li> </ul>                                                                                         | 40 mg varannan vecka             |
| ≥ 40 kg    | <ul style="list-style-type: none"> <li>•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</li> <li>•80 mg vecka 2 (givet som två 40 mg injektioner på en dag)</li> </ul> | 80 mg varannan vecka             |

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

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

#### Pediatrika patienter med uveit

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

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

**Tabell 6 Idacio dosering för pediatrika patienter med uveit**

| <b>Kroppsvikt</b> | <b>Doseringsregim</b>                             |
|-------------------|---------------------------------------------------|
| < 30 kg           | 20 mg varannan vecka i kombination med metotrexat |
| ≥ 30 kg           | 40 mg varannan vecka i kombination med metotrexat |

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

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

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

Idacio kan finnas tillgängligt i andra förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

#### Administreringssätt

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

Idacio finns tillgänglig i andra 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 andra opportunistiska infektioner (se avsnitt 4.4).

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

## 4.4 Varningar och försiktighet

### Spårbarhet

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

### Infektioner

Patienter som tar TNF-antagonister är mer mottagliga för allvarliga infektioner. Försämrade 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 Idacio. Eftersom eliminering av adalimumab kan ta upp till fyra månader, ska monitorering fortsätta under denna period.

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

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

#### *Allvarliga infektioner*

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

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

#### *Tuberkulos*

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

Före behandlingsstart med Idacio 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 Idacio 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 upptäcks, ska lämplig behandling med anti-tuberkulosprofylax ges, innan Idacio-behandling påbörjas i enlighet med gällande lokala riktlinjer.

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

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

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

#### *Andra opportunistiska infektioner*

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

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

#### Hepatit B reaktivering

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

#### Neurologiska händelser

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

### Allergiska reaktioner

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

### Immunosuppression

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

### Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

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

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

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

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

I en utvärderande klinisk studie som undersökte användningen av en annan TNF-antagonist, infliximab, hos patienter med måttlig till allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL),

rapporterades fler maligniteter, mestadels i lungan och halsen, hos de infliximab-behandlade patienterna än hos kontrollpatienterna. Alla patienterna hade en historik av storrökning. Användning av någon TNF-antagonist hos KOL-patienter ska därför ske med försiktighet, liksom användning hos patienter som beroende på storrökning har en ökad risk för malignitet.

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

### Hematologiska reaktioner

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

### Vaccinationer

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

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

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

### Kronisk hjärtsvikt

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

### Autoimmuna processer

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

### Samtidig administrering av biologiska DMARDs eller TNF-antagonister

I kliniska studier sågs vid samtidig användning av anakinra och en annan TNF-antagonist, etanercept, allvarliga infektioner utan att man såg ökad klinisk fördel jämfört med etanercept ensamt. Beroende på biverkningsbilden som sågs vid kombinationen av etanercept med anakinra terapi, kan troligen

liknande toxicitet förväntas vid kombination med anakinra och andra TNF-antagonister. Därför är kombinationen av adalimumab och anakinra inte att rekommendera (se avsnitt 4.5).

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

### Kirurgi

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

### Tunntarmsobstruktioner

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

### Äldre

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

### Pediatrisk population

Se vaccinationer ovan.

### 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**

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

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

Kombinationen av Idacio 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 Idacio.

## Graviditet

Prospektivt insamlad data från ett stort antal (cirka 2 100) graviditeter med exponering för adalimumab som resulterat i levande födsel med känt utfall, inklusive mer än 1500 fall med exponering under första trimestern, tyder inte på en ökning i antalet nyfödda barn med missbildning.

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

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

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

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

## Amning

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

## Fertilitet

Preklinisk data på fertilitetseffekter av adalimumab finns ej tillgängliga.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

### **4.8 Biverkningar**

#### Summering av säkerhetsprofilen

Adalimumab studerades hos 9 506 patienter i pivotala kontrollerade och öppna studier i upp till 60 månader eller längre. Dessa studier innefattade såväl reumatoid artrit-patienter med kort- och

långvarig sjukdomshistoria, juvenil idiopatisk artrit-patienter (polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit) som patienter med axial spondylartrit (ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS), psoriasisartrit, Crohns sjukdom, ulcerös kolit, psoriasis, hidradenitis suppurativa och uveit. Pivotala kontrollerade studier innefattade 6 089 patienter som behandlats med adalimumab och 3801 patienter som erhållit placebo eller aktiv jämförande substans under den kontrollerade studieperioden.

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

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

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

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

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

#### Pediatrisk population

Generellt sett var biverkningarna som sågs hos 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 ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $> 1/10\ 000$  till  $< 1/1000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från 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**

| <b>Organklass</b>                                                          | <b>Frekvens</b>     | <b>Biverkningar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 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 <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                            | Ingen känd frekvens | Hepatospleniskt T-cell lymfom <sup>1)</sup> , Merkel-cellscarcinom (neuroendokrin carcinom i huden) <sup>1)</sup><br>Kaposi sarkom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Blodet och lymfsystemet*                                                   | Mycket vanliga      | Leukopeni (inklusive neutropeni och agranulocytos), anemi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                            | Vanliga             | Leukocytos, trombocytopeni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                            | Mindre vanliga      | Idiopatisk trombofili                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                            | Sällsynta           | Pancytopeni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Immunsystemet*                                                             | Vanliga             | Hypersensitivitet, allergier (inklusive säsongallergi)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                            | Mindre vanliga      | Sarkoidos <sup>1)</sup> , Vaskulit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Organklass                                | Frekvens       | Biverkningar                                                                                                                            |
|-------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           |                |                                                                                                                                         |
|                                           | Sällsynta      | Anafylaxi <sup>1)</sup>                                                                                                                 |
| 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 <sup>1)</sup> , tremor, neuropati                                                                                |
|                                           | Sällsynta      | Multipel skleros, demyeliniserande sjukdomar (t.ex. optisk neurit, Guillain-Barré syndrom) <sup>1)</sup>                                |
| Ögon                                      | Vanliga        | Synnedläggning, konjunktivit, blefarit, ögonsvullnad                                                                                    |
|                                           | Mindre vanliga | Diplopi                                                                                                                                 |
| Öron och balansorgan                      | Vanliga        | Yrsel                                                                                                                                   |
|                                           | Mindre vanliga | Dövhet, tinnitus                                                                                                                        |
| Hjärtat*                                  | Vanliga        | Takykardi                                                                                                                               |
|                                           | Mindre vanliga | Hjärtinfarkt <sup>1)</sup> , arytm, kronisk hjärtsvikt                                                                                  |
|                                           | Sällsynta      | Hjärtstillestånd                                                                                                                        |
| Blodkärl                                  | Vanliga        | Hypertension, rodnad, hematom                                                                                                           |
|                                           | Mindre vanliga | Aortaaneurysm, vaskulär artäroklusion, tromboflebit                                                                                     |
| Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum* | Vanliga        | Astma, dyspné, hosta                                                                                                                    |
|                                           | Mindre vanliga | Pulmonell embolism <sup>1)</sup> , interstitiell lungsjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom, pneumonit, pleural effusion <sup>1)</sup> |
|                                           | Sällsynta      | Pulmonell fibros <sup>1)</sup>                                                                                                          |
| Magtarmkanalen                            | Mycket vanliga | Buksmäta, illamående och kräkning                                                                                                       |
|                                           | Vanliga        | Gastrointestinal blödning, dyspepsi, gastroesofageal reflux sjukdom, Sicca syndrom                                                      |
|                                           | Mindre vanliga | Pankreatit, dysfagi, ansiktsödem                                                                                                        |

| Organklass                                                   | Frekvens            | Biverkningar                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lever och gallvägar*                                         | Sällsynta           | Intestinal perforation <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                        |
|                                                              | Mycket vanliga      | Förhöjda leverenzzymer                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                              | Mindre vanliga      | Kolecystit och kolelitis, leversteatos, förhöjt bilirubin                                                                                                                                                                                   |
|                                                              | Sällsynta           | Hepatit, reaktivering av hepatit B <sup>1)</sup> , autoimmun hepatit <sup>1)</sup>                                                                                                                                                          |
| Hud och subkutan vävnad                                      | Ingen känd frekvens | Leversvikt <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                              | Mycket vanliga      | Hudutslag (inklusive exfoliativa hudutslag)                                                                                                                                                                                                 |
|                                                              | Vanliga             | Nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis (inklusive palmopantar pustular psoriasis) <sup>1)</sup> , urtikaria, blåmärken (inklusive purpura), dermatit (inklusive eksem), sköra naglar, hyperhidros, alopeci <sup>1)</sup> , pruritus |
|                                                              | Mindre vanliga      | Nattsvettningar, ärr                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                              | Sällsynta           | Erytema multiforme <sup>1)</sup> , Stevens-Johnson syndrom <sup>1)</sup> , angioödem <sup>1)</sup> , kutan vaskulit <sup>1)</sup> , lichenoida hudreaktioner <sup>1)</sup>                                                                  |
|                                                              | Ingen känd frekvens | Förvärrande av dermatomyosit symtom <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                           |
| 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      | Erektill dysfunktion                                                                                                                                                                                                                        |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället* | Mycket vanliga      | Reaktion vid injektionsstället (inklusive erytem vid injektionsstället)                                                                                                                                                                     |
|                                                              | Vanliga             | Bröstsmärta, ödem, feber <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                      |
|                                                              | Mindre vanliga      | Inflammation                                                                                                                                                                                                                                |
| Undersökningar*                                              | Vanliga             | Koagulations och blödningsstörningar (inklusive förlängd aktiverad partiell tromboplastintid),                                                                                                                                              |

| Organklass                                          | Frekvens            | Biverkningar                                                                               |
|-----------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     |                     | Positivt autoantikroppstest (inklusive dubbelsträngad DNA), förhöjt blodlaktatdehydrogenas |
|                                                     | Ingen känd frekvens | Viktökning <sup>2)</sup>                                                                   |
| Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer | Vanliga             | Försämrad läkning                                                                          |

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

\*\* Inklusive öppna förlängningsstudier

<sup>1)</sup> Inklusive spontanrapporterad data

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

### Hidradenitis suppurativa

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

### Uveit

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

### Förklaring av utvalda biverkningar

#### *Reaktioner på injektionsstället*

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

#### *Infektioner*

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

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

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

## *Maligniteter och lymfoproliferativa störningar*

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

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

Vid kombination av den kontrollerade delen av dessa studier och pågående och avslutade öppna förlängningsstudier, med en medianlängd av ungefär 3,3 år och som inkluderar 6427 patienter och mer än 26 439 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 patientbehandlingsår. Den spontant rapporterade frekvensen för icke-melanom hudcancer och lymfom är ungefär 0,2 respektive 0,3 per 1000 patientbehandlingsår (se avsnitt 4.4).

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

## *Autoantikroppar*

Vid flera tillfällen undersöktes patienternas serum i reumatoid artrit studierna I-V för att se om autoantikroppar kunde påvisas. Av de patienter hos vilka man i de studierna inte kunde påvisa autoantikroppar initialt, utvecklade 11,9% av patienterna som behandlades med adalimumab och 8,1% av patienterna som fick placebo och aktiv kontroll, positiva titrar av autoantikroppar efter 24 veckor. Två av de 3 441 patienter som behandlades med adalimumab i alla reumatoid artrit och psoriasisartrit studierna utvecklade ett lupusliknande syndrom. Patienterna förbättrades efter att behandlingen avbrutits. Inga patienter utvecklade lupusnefrit eller fick symtom från CNS.

## *Lever och gallvägar*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

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

## Rapportering av misstänkta biverkningar

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

## **4.9 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- $\alpha$ -hämmare. ATC kod: L04AB04

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

### Verkningsmekanism

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

Adalimumab modulerar också det biologiska svar som induceras eller regleras genom TNF, inklusive förändringarna i nivåerna av adhesionsmolekyler ansvariga för leukocytmigration (ELAM-1, VCAM-1 och ICAM-1 med en IC<sub>50</sub> på 0,1-0,2 nM).

### Farmakodynamisk effekt

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

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

## Klinisk effekt och säkerhet

### *Reumatoid artrit*

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

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

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

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

RA-studie IV bedömde huvudsakligen säkerheten hos 636 patienter som var  $\geq 18$  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 guld-salter. Patienterna randomiserades till 40 mg adalimumab eller placebo varannan vecka i 24 veckor.

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

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

### ACR-svar

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

| <b>Tabell 8</b><br><b>ACR-svar i placebo-kontrollerade studier</b><br><b>(% av patienter)</b> |                                   |                                                       |                             |                                  |                                    |                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Svar                                                                                          | RA-studie I <sup>a**</sup>        |                                                       | RA-studie II <sup>a**</sup> |                                  | RA-studie III <sup>a**</sup>       |                                                        |
|                                                                                               | Placebo/ MTX <sup>c</sup><br>n=60 | Adalimumab <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>N=63 | Placebo<br>n=110            | Adalimumab <sup>b</sup><br>n=113 | Placebo/ MTX <sup>c</sup><br>n=200 | Adalimumab <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>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%                                                  |

<sup>a</sup> RA-studie I vid 24 veckor, RA-studie II vid 26 veckor och RA-studie III vid 24 och 52 veckor

<sup>b</sup> 40 mg adalimumab administrerat varannan vecka

<sup>c</sup> MTX = Metotrexat

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

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

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

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

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

I RA-studie V ledde kombinationsbehandling med adalimumab och metotrexat, till patienter med tidig reumatoid artrit som var metotrexat-naiva, till snabbare och signifikant högre ACR-svar än metotrexat eller adalimumab i monoterapi vid vecka 52 och svaren kvarstod vid vecka 104 (se tabell 9).

| <b>Tabell 9</b><br><b>ACR-svar i RA-studie V</b><br><b>(% av patienter)</b> |                      |                                   |                                      |                            |                            |                            |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>Svar</b>                                                                 | <b>MTX<br/>n=257</b> | <b>Adalimumab<br/>b<br/>N=274</b> | <b>Adalimumab/<br/>MTX<br/>n=268</b> | <b>p-värde<sup>a</sup></b> | <b>p-värde<sup>b</sup></b> | <b>p-värde<sup>c</sup></b> |
| 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                      |

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

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

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

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

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

### Radiografisk behandlingseffekt

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

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

| <b>Tabell 10</b><br><b>Genomsnittlig radiografisk förändring över 12 månader i RA-studie III</b> |                              |                                           |                                                                              |                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
|                                                                                                  | Placebo/<br>MTX <sup>a</sup> | Adalimumab/MTX<br>40 mg varannan<br>vecka | Placebo/MTX-<br>Adalimumab/MTX<br>(95% konfidens<br>intervall <sup>b</sup> ) | p-värde              |
| Total Sharp Score                                                                                | 2,7                          | 0,1                                       | 2,6 (1,4; 3,8)                                                               | < 0,001 <sup>c</sup> |
| Erosion score                                                                                    | 1,6                          | 0,0                                       | 1,6 (0,9; 2,2)                                                               | < 0,001              |
| JSN <sup>d</sup> score                                                                           | 1,0                          | 0,1                                       | 0,9 (0,3; 1,4)                                                               | 0,002                |

<sup>a</sup>metotrexat

<sup>b</sup>95% konfidens intervall för skillnaden i förändringen av scores mellan metotrexat och adalimumab.

<sup>c</sup>Baserat på rank analys

<sup>d</sup>Joint space narrowing (JSN)

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

| <b>Tabell 11</b><br><b>Genomsnittlig radiografisk förändring vid vecka 52 i RA-studie V</b> |                                             |                                                    |                                                        |                          |                          |                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                                             | MTX<br>n=257<br>(95%<br>konfidensintervall) | Adalimumab<br>n=274<br>(95%<br>konfidensintervall) | Adalimumab/MTX<br>n=268<br>(95%<br>konfidensintervall) | p-<br>värde <sup>a</sup> | p-<br>värde <sup>b</sup> | p-<br>värde <sup>c</sup> |
| 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                    |

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

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

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

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

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

### Livskvalitet och fysisk funktion

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

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

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

### *Axial spondylartrit*

#### Ankyloserande spondylit (AS)

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

I den större AS-studien I med 315 patienter, visade resultaten en statistiskt signifikant förbättring av tecken och symtom på ankyloserande spondylit hos patienter behandlade med adalimumab jämfört med placebo. Ett signifikant svar sågs tidigast vid vecka 2 och bibehölls under 24 veckor (se tabell 12).

| <b>Tabell 12</b><br><b>Effektsvar i placebokontrollerad AS-Studie – Studie I</b><br><b>minskning av tecken och symtom</b> |                          |                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| <b>Svar</b>                                                                                                               | <b>Placebo<br/>N=107</b> | <b>Adalimumab<br/>N=208</b> |
| ASAS <sup>a</sup> 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 <sup>b</sup> 50                                                                                                    |                          |                             |
| Vecka 2                                                                                                                   | 4%                       | 20%***                      |
| Vecka 12                                                                                                                  | 16%                      | 45%***                      |
| Vecka 24                                                                                                                  | 15%                      | 42%***                      |

\*\*\*, \*\* Statistiskt signifikant vid  $p < 0.001$ ,  $< 0.01$  för alla jämförelser mellan adalimumab och placebo vid Vecka 2, 12 och 24

<sup>a</sup> Assessments in Ankylosing Spondylitis

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

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

#### Axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS

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

##### Nr-axSpA studie I

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

Trettiofem (18%) patienter behandlades samtidigt med sjukdomsmodifierade antireumatiska läkemedel och 146 (79%) patienter med NSAID vid baslinjen. Den dubbelblinda perioden följdes av en öppen period under vilken patienterna fick adalimumab 40 mg subkutant varannan vecka i upp till ytterligare 144 veckor. Resultaten vecka 12 visade statistiskt signifikanta förbättringar av tecken och symtom på aktiv nr-axSpA hos patienter behandlade med adalimumab jämfört med placebo (tabell 13).

| <b>Tabell 13</b><br><b>Effektsvar i placebokontrollerade nr-axSpA studie I</b> |                         |                            |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| <b>Dubbelblind<br/>Svar vid vecka 12</b>                                       | <b>Placebo<br/>N=94</b> | <b>Adalimumab<br/>N=91</b> |
| ASAS <sup>a</sup> 40                                                           | 15%                     | 36%***                     |
| ASAS 20                                                                        | 31%                     | 52%**                      |
| ASAS 5/6                                                                       | 6%                      | 31%***                     |
| ASAS partiell remission                                                        | 5%                      | 16%*                       |
| BASDAI <sup>b</sup> 50                                                         | 15%                     | 35%**                      |
| ASDAS <sup>c,d,e</sup>                                                         | -0,3                    | -1,0***                    |
| ASDAS inaktiv sjukdom                                                          | 4%                      | 24%***                     |
| hs-CRP <sup>d,f,g</sup>                                                        | -0,3                    | -4,7***                    |
| SPARCC <sup>h</sup> MRI sakroiliakaleder <sup>d,i</sup>                        | -0,6                    | -3,2**                     |
| SPARCC MRI ryggrad <sup>d,j</sup>                                              | -0,2                    | -1,8**                     |

<sup>a</sup> Assessments of SpondyloArthritis international Society

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

<sup>c</sup> Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

<sup>d</sup> genomsnittlig ändring från baslinjen

<sup>e</sup> n=91 placebo och n=87 adalimumab

<sup>f</sup> högkänsligt C-reaktivt protein (mg/L)

<sup>g</sup> n=73 placebo och n=70 adalimumab

<sup>h</sup> Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

<sup>i</sup> n=84 placebo och adalimumab

<sup>j</sup> n=82 placebo och n=85 adalimumab

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

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

#### Hämmande av inflammation

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

#### Livskvalitet och fysisk funktion

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

#### Nr-axSpA studie II

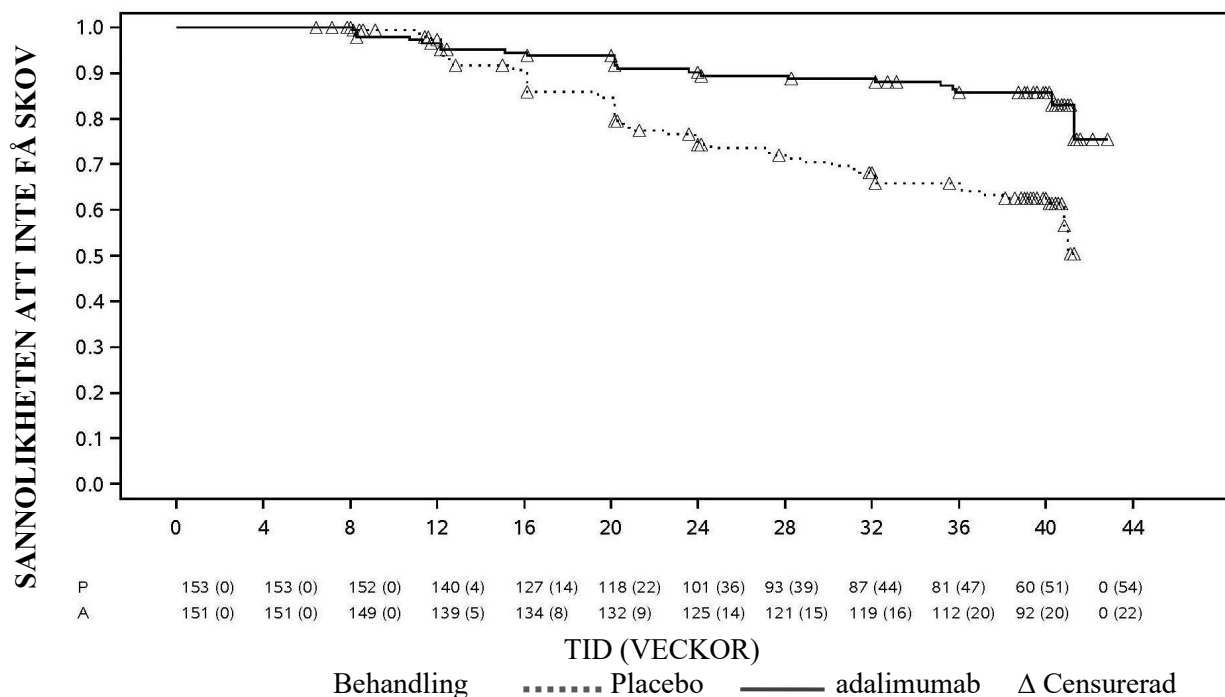
673 patienter med aktiv nr-axSpA (medelvärde vid baslinjen för sjukdomens aktivitets-score [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 7,0) som hade ett otillräckligt svar på  $\geq 2$  NSAIDs, en intolerans mot eller en kontraindikation mot NSAIDs, påbörjade den öppna perioden av nr-axSpA studie II under vilken de fick adalimumab 40 mg varannan vecka i 28 veckor.

Dessa patienter hade också objektiva tecken på inflammation i sakroiliakaleden eller ryggraden på MR eller förhöjda hs-CRP-värden. Patienter som uppnådde bibehållen remission i minst 12 veckor (N=305) (ASDAS  $< 1,3$  vid veckorna 16, 20, 24 och 28) under den öppna perioden randomiserades sedan för att få antingen fortsatt behandling med adalimumab 40 mg varannan vecka (N=152) eller

placebo (N=153) under ytterligare 40 veckor i en dubbelblind, placebokontrollerad period (total studieduration var 68 veckor). Patienter som fick ett skov under den dubbelblinda perioden fick rescue-behandling adalimumab 40 mg varannan vecka i minst 12 veckor.

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

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



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

Av de 68 patienter som fick ett skov i utsättningsgruppen, fullföljde 65 patienter den 12 veckor långa rescue-behandling med adalimumab. Av dessa hade 37 (56,9%) patienter återfått remission (ASDAS  $< 1.3$ ) efter 12 veckor efter att man återupptagit den öppna behandlingen.

Vid vecka 68 uppvisade patienter som fått kontinuerlig Idacio-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).

| <b>Tabell 14</b><br><b>Effektsvar i placebokontrollerade perioden i nr-axSpA studie II</b> |                          |                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| <b>Dubbelblind<br/>Svar vid vecka 68</b>                                                   | <b>Placebo<br/>N=153</b> | <b>Adalimumab<br/>N=152</b> |
| ASAS <sup>a,b</sup> 20                                                                     | 47,1%                    | 70,4%***                    |
| ASAS <sup>a,b</sup> 40                                                                     | 45,8%                    | 65,8%***                    |
| ASAS <sup>a</sup> partiell remission                                                       | 26,8%                    | 42,1%**                     |
| ASDAS <sup>c</sup> inaktiv sjukdom                                                         | 33,3%                    | 57,2%***                    |
| Delvist skov <sup>d</sup>                                                                  | 64,1%                    | 40,8%***                    |

<sup>a</sup> Assessment of SpondyloArthritis international Society

<sup>b</sup> Baslinjen definieras som när den öppna perioden startades, när patienter har aktiv sjukdom.

<sup>c</sup> Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

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

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

### Psoriasisartrit

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

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

| <b>Tabell 15</b><br><b>ACR-svar i placebo-kontrollerade psoriasisartrit-studier</b><br><b>(% av patienter)</b> |                  |                     |                 |                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------|-----------------|--------------------|
|                                                                                                                | PsA-studie I     |                     | PsA-studie II   |                    |
| Svar                                                                                                           | Placebo<br>n=162 | Adalimumab<br>n=151 | Placebo<br>n=49 | Adalimumab<br>n=51 |
| ACR 20                                                                                                         |                  |                     |                 |                    |
| Vecka 12                                                                                                       | 14%              | 58%***              | 16%             | 39%*               |
| Vecka 24                                                                                                       | 15%              | 57%***              | N/A             | N/A                |
| ACR 50                                                                                                         |                  |                     |                 |                    |
| Vecka 12                                                                                                       | 4%               | 36%***              | 2%              | 25%***             |
| Vecka 24                                                                                                       | 6%               | 39%***              | N/A             | N/A                |
| ACR 70                                                                                                         |                  |                     |                 |                    |
| Vecka 12                                                                                                       | 1%               | 20%***              | 0%              | 14%*               |
| Vecka 24                                                                                                       | 1%               | 23%***              | N/A             | N/A                |

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

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

N/A ej tillämbart

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

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

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

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

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

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

### *Psoriasis*

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

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

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

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

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

| <b>Tabell 16</b><br><b>Ps Studie I (REVEAL) Effektnesultat vid 16 veckor</b> |                                                |                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                              | <b>Placebo</b><br><b>N=398</b><br><b>n (%)</b> | <b>Adalimumab 40 mg</b><br><b>varannan vecka</b><br><b>N=814</b><br><b>n (%)</b> |
| <b>≥ PASI 75<sup>a</sup></b>                                                 | 26 (6,5)                                       | 578 (70,9) <sup>b</sup>                                                          |
| <b>PASI 100</b>                                                              | 3 (0,8)                                        | 163 (20,0) <sup>b</sup>                                                          |
| <b>PGA: Utläkt/minimal</b>                                                   | 17 (4,3)                                       | 506 (62,2) <sup>b</sup>                                                          |

<sup>a</sup> Procent av patienter som uppnår PASI75 beräknades som en centrerad justerad frekvens

<sup>b</sup> p < 0,001, adalimumab jämfört med placebo

| <b>Tabell 17</b><br><b>Ps studie II (CHAMPION) effektnesultat vid 16 veckor</b> |                                               |                                            |                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                 | <b>Placebo</b><br><b>N=53</b><br><b>n (%)</b> | <b>MTX</b><br><b>N=110</b><br><b>n (%)</b> | <b>Adalimumab 40 mg</b><br><b>varannan vecka</b><br><b>N=108</b><br><b>n (%)</b> |
| <b>≥ PASI 75</b>                                                                | 10 (18,9)                                     | 39 (35,5)                                  | 86 (79,6) <sup>a, b</sup>                                                        |
| <b>PASI 100</b>                                                                 | 1 (1,9)                                       | 8 (7,3)                                    | 18 (16,7) <sup>c, d</sup>                                                        |
| <b>PGA: Utläkt/minimal</b>                                                      | 6 (11,3)                                      | 33 (30,0)                                  | 79 (73,1) <sup>a, b</sup>                                                        |

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumab jämfört med placebo

<sup>b</sup> p < 0,001 adalimumab jämfört med methotrexate

<sup>c</sup> p < 0,01 adalimumab jämfört med placebo

<sup>d</sup> p < 0,05 adalimumab jämfört med metotrexat

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

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

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

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

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

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

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

Psoriasis studie IV jämförde effekt och säkerhet av adalimumab jämfört med placebo hos 217 vuxna patienter med måttlig till svår nagelpsoriasis. Patienterna fick en startdos av 80 mg adalimumab följt av 40 mg varannan vecka (med start en vecka efter startdosen) eller placebo under 26 veckor följt av en öppen förlängningsstudie med adalimumab-behandling i ytterligare 26 veckor. För bedömning av graden av nagelpsoriasis användes Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) och Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (se tabell 18). Adalimumab visade på en fördelaktig behandlingseffekt hos patienter med nagelpsoriasis med olika grad av hudinvolvering (BSA  $\geq 10\%$  (60% av patienterna) och BSA  $< 10\%$  och  $\geq 5\%$  (40% av patienterna)).

| <b>Tabell 18</b><br><b>Ps studie IV Effektnesultat vid 16, 26 och 52 veckor</b> |                                 |                                                |                                 |                                                |                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Endpoint                                                                        | Vecka 16<br>placebokontrollerad |                                                | Vecka 26<br>placebokontrollerad |                                                | Vecka 52<br>öppen<br>förlängningsstudie       |
|                                                                                 | Placebo<br>N=108                | Adalimumab<br>40 mg varannan<br>vecka<br>N=109 | Placebo<br>N=108                | Adalimumab<br>40 mg varannan<br>vecka<br>N=109 | Adalimumab<br>40 mg varannan<br>vecka<br>N=80 |
| $\geq$ mNAPSI 75 (%)                                                            | 2,9                             | 26,0 <sup>a</sup>                              | 3,4                             | 46,6 <sup>a</sup>                              | 65,0                                          |
| PGA-F<br>utläkt/minimal<br>och $\geq 2$ -gradig<br>förbättring (%)              | 2,9                             | 29,7 <sup>a</sup>                              | 6,9                             | 48,9 <sup>a</sup>                              | 61,3                                          |
| Procentuell<br>skillnad i total<br>fingernagel<br>NAPSI (%)                     | -7,8                            | -44,2 <sup>a</sup>                             | -11,5                           | -56,2 <sup>a</sup>                             | -72,2                                         |

<sup>a</sup> p < 0.001, adalimumab vs. placebo

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

*Hidradenitis suppurativa*

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

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

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

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

#### Kliniskt svar

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

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

| Tabell 19: Effektnresultat vid 12 veckor, HS-studie I och II                |                       |                                 |                       |                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------------------------|
|                                                                             | HS-studie I           |                                 | HS-studie II          |                                 |
|                                                                             | Placebo               | Adalimumab 40 mg<br>varje vecka | Placebo               | Adalimumab 40 mg<br>varje vecka |
| Hidradenitis<br>suppurativa<br>clinical<br>response<br>(HiSCR) <sup>a</sup> | N = 154<br>40 (26,0%) | N = 153<br>64 (41,8%)*          | N = 163<br>45 (27,6%) | N = 163<br>96 (58,9%)*          |
| ≥ 30%<br>minskning i<br>hudsmärta <sup>b</sup>                              | N = 109<br>27 (24,8%) | N = 122<br>34 (27,9%)           | N = 111<br>23 (20,7%) | N = 105<br>48 (45,7%)*          |

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

<sup>a</sup> Hos alla randomiserade patienter

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

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

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

Hos patienter som åtminstone delvis svarat på adalimumab 40 mg varje vecka vid vecka 12, uppnådde fler patienter HiSCR vid vecka 36 om behandling med adalimumab varje vecka fortsatte jämfört med patienter vars dosering reducerades till varannan vecka eller hos patienter där behandlingen avbröts (se tabell 20).

| Tabell 20: Andel patienter <sup>a</sup> som uppnått HiSCR <sup>b</sup> vid vecka 24 och 36 efter ändrad behandling från adalimumab varje vecka vid vecka 12 |                                            |                                              |                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                                                                                                             | Placebo (avbruten<br>behandling)<br>N = 73 | Adalimumab 40 mg<br>varannan vecka<br>N = 70 | Adalimumab 40 mg<br>varje vecka<br>N = 70 |
| Vecka 24                                                                                                                                                    | 24 (32,9%)                                 | 36 (51,4%)                                   | 40 (57,1%)                                |
| Vecka 36                                                                                                                                                    | 22 (30,1%)                                 | 28 (40,0%)                                   | 39 (55,7%)                                |

<sup>a</sup> Patienter som åtminstone delvis svarat på adalimumab 40 mg varje vecka efter 12 veckors behandling

<sup>b</sup> Patienter som uppfyllt protokollspecifika kriterier för uteblivet svar eller inte uppvisat någon förbättring var tvungna att uteslutas från studien och räknades som icke-responders.

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

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

## Crohns sjukdom

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

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

Bibehållande av klinisk remission utvärderades i CD-studie III (CHARM). I CD-studie III fick 854 patienter öppen behandling med 80 mg vid vecka 0 och 40 mg vid vecka 2. Vid vecka 4 randomiserades patienterna till 40 mg varannan vecka, 40 mg varje vecka eller placebo med en total studielängd av 56 veckor. Patienter med kliniskt svar (sänkning i CDAI  $\geq 70$ ) 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.

| <b>Tabell 21</b><br><b>Induktion av klinisk remission och svar</b><br><b>(% av patienter)</b> |                                                |                                           |                                            |                                                   |                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                                                               | <b>CD-studie I: Infliximab naiva patienter</b> |                                           |                                            | <b>CD-studie II: Infliximab erfarna patienter</b> |                                             |
|                                                                                               | <b>Placebo<br/>N = 74</b>                      | <b>Adalimumab<br/>80/40 mg<br/>N = 75</b> | <b>Adalimumab<br/>160/80 mg N<br/>= 76</b> | <b>Placebo<br/>N = 166</b>                        | <b>Adalimumab<br/>160/80 mg<br/>N = 159</b> |
| Vecka 4                                                                                       |                                                |                                           |                                            |                                                   |                                             |
| Klinisk remission                                                                             | 12%                                            | 24%                                       | 36%*                                       | 7%                                                | 21%*                                        |
| Kliniskt svar (CR-100)                                                                        | 24%                                            | 37%                                       | 49%**                                      | 25%                                               | 38%**                                       |

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

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

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

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

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

| <b>Tabell 22</b><br><b>Längden på klinisk remission och svar</b><br><b>(% av patienter)</b> |                |                                        |                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|-------------------------------------|
|                                                                                             | <b>Placebo</b> | <b>40 mg Adalimumab varannan vecka</b> | <b>40 mg Adalimumab varje vecka</b> |
| <b>Vecka 26</b>                                                                             | <b>N = 170</b> | <b>N = 172</b>                         | <b>N = 157</b>                      |
| Klinisk remission                                                                           | 17%            | 40%*                                   | 47%*                                |
| Kliniskt svar (CR-100)                                                                      | 27%            | 52%*                                   | 52%*                                |
| Patienter i steroidfri remission i $\geq 90$ dagar <sup>a</sup>                             | 3% (2/66)      | 19% (11/58)**                          | 15% (11/74)**                       |
| <b>Vecka 56</b>                                                                             | <b>N=170</b>   | <b>N=172</b>                           | <b>N=157</b>                        |
| Klinisk remission                                                                           | 12%            | 36%*                                   | 41%*                                |
| Kliniskt svar (CR-100)                                                                      | 17%            | 41%*                                   | 48%*                                |
| Patienter i steroidfri remission i $\geq 90$ dagar <sup>a</sup>                             | 5% (3/66)      | 29% (17/58)*                           | 20% (15/74)**                       |

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

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

<sup>a</sup> Av de som fick kortikosteroider vid baslinje

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

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

### Livskvalitet

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

### Ulcerös kolit

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

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

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

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

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

| <b>Tabell 23</b><br><b>Svar, remission och mukosaläkning i studie UC-II</b><br><b>(% av patienter)</b> |                |                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------|
|                                                                                                        | <b>Placebo</b> | <b>Adalimumab 40 mg<br/>varannan vecka</b> |
| Vecka 52                                                                                               | <b>N=246</b>   | <b>N=248</b>                               |
| Kliniskt svar                                                                                          | 18%            | 30%*                                       |
| Klinisk remission                                                                                      | 9%             | 17%*                                       |
| Mukosaläkning                                                                                          | 15%            | 25%*                                       |
| Steroidfri remission i $\geq 90$ dagar <sup>a</sup>                                                    | 6%<br>(N=140)  | 13%*<br>(N=150)                            |
| Vecka 8 och 52                                                                                         |                |                                            |
| Bibehållet svar                                                                                        | 12%            | 24%**                                      |
| Bibehållen remission                                                                                   | 4%             | 8%*                                        |
| Bestående mukosaläkning                                                                                | 11%            | 19%*                                       |

Klinisk remission med "Mayo score"  $\leq 2$  utan någon subscore  $> 1$ ;

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

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

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

<sup>a</sup> 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  $\geq 90$  dagar vid vecka 52.

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

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

### Sjukhusinläggningsfrekvens

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

### Livskvalitet

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

### Uveit

Adalimumabs säkerhet och effekt utvärderades hos vuxna patienter med icke-infektiös intermediär, bakre och panuveit, där patienter med isolerad främre uveit var exkluderade, i två randomiserade,

dubbelmaskerade placebokontrollerade studier (UV I och II). Patienter fick placebo eller adalimumab som en startdos på 80 mg följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen. Samtidig behandling med ett icke-biologiskt immunosuppressivt läkemedel i stabila doser var tillåtet.

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

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

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

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

#### Klinisk respons

Resultaten från båda studierna demonstrerade en statistiskt signifikant minskning av risken för behandlingssvikt hos patienter som behandlats med adalimumab jämfört med patienter som fått placebo (se tabell 24). Båda studierna demonstrerade en tidig och bibehållen effekt av adalimumab med avseende på frekvens av behandlingssvikt jämfört med placebo (se figur 2).

| <b>Tabell 24</b><br><b>Tid till behandlingssvikt i studierna UV I och UV II</b> |          |                                  |                                                             |                       |                                      |                            |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| <b>Analys<br/>behandling</b>                                                    | <b>N</b> | <b>Behandlingssvikt<br/>N(%)</b> | <b>Tid till<br/>behandlingssvikt i<br/>median (månader)</b> | <b>HR<sup>a</sup></b> | <b>KI 95%<br/>för HR<sup>a</sup></b> | <b>P-värde<sup>b</sup></b> |
| <b>Tid till behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 i studie UV I</b>          |          |                                  |                                                             |                       |                                      |                            |
| 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                    |
| <b>Tid till behandlingssvikt vid eller efter vecka 2 i studie UV II</b>         |          |                                  |                                                             |                       |                                      |                            |
| Primär analys (ITT)                                                             |          |                                  |                                                             |                       |                                      |                            |
| Placebo                                                                         | 111      | 61 (55,0)                        | 8,3                                                         | --                    | --                                   | --                         |
| Adalimumab                                                                      | 115      | 45 (39,1)                        | NE <sup>c</sup>                                             | 0,57                  | 0,39, 0,84                           | 0,004                      |

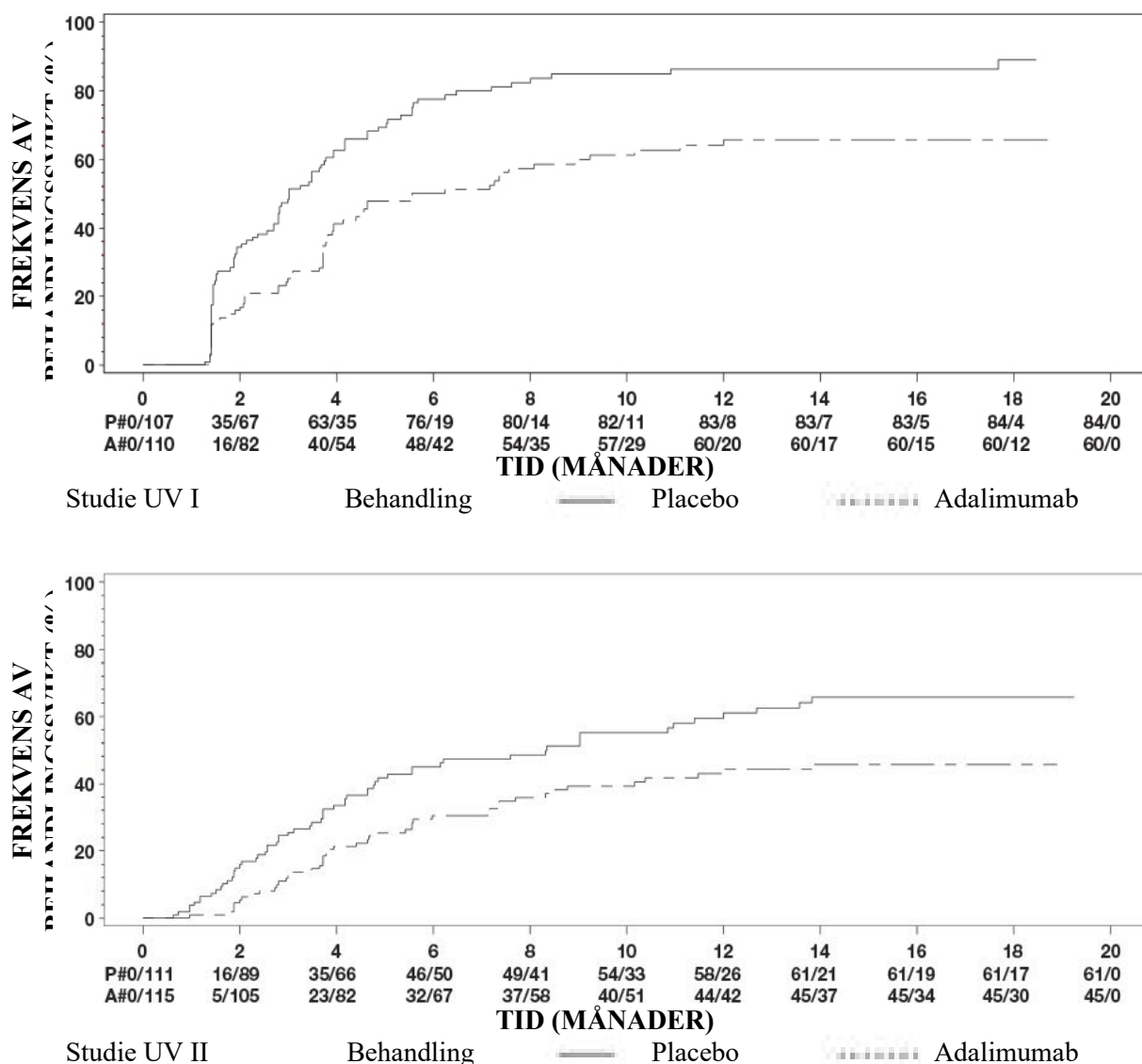
OBS: Behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I), eller vid eller efter vecka 2 (studie UV II) räknades som en incident. Bortfall på grund av andra skäl än behandlingssvikt censurerades vid tidpunkten då bortfallet skedde.

<sup>a</sup> HR för adalimumab jämfört med placebo från proportionella hazard-regressioner med behandling som faktor.

<sup>b</sup> Dubbelsidigt P-värde från log rank test.

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

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



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

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

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

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

### Livskvalitet

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

### Immunogenicitet

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

### Pediatrisk population

#### *Juvenil idiopatisk artrit (JIA)*

#### *Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA)*

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

#### *pJIA-I*

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

| <b>Tabell 25</b><br><b>Fördelning av patienter avseende ålder och adalimumab doser som administrerades under OL LI fasen</b> |                                           |                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Åldersgrupp</b>                                                                                                           | <b>Antal patienter vid baslinje n (%)</b> | <b>Minimum, median och maximal dos</b> |
| 4 till 7 år                                                                                                                  | 31 (18,1)                                 | 10, 20 och 25 mg                       |
| 8 till 12 år                                                                                                                 | 71 (41,5)                                 | 20, 25 och 40 mg                       |
| 13 till 17 år                                                                                                                | 69 (40,4)                                 | 25, 40 och 40 mg                       |

Patienter som uppvisade ett pediatrikt ACR 30 svar vid vecka 16, kvalificerades till att randomisera in i den dubbelblinda (DB) fasen och fick antingen adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> upp till maximalt 40 mg, eller placebo varannan vecka under ytterligare 32 veckor eller tills sjukdomsförsämring inträffade. Kriterier för sjukdomsförsämring definierades som en försämring av  $\geq 30\%$  från baslinjen hos  $\geq 3$  av de 6 kriterierna för pediatrikt ACR,  $\geq 2$  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<br>PedACR 30 svar i JIA studien                     |                            |                            |                        |                            |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|
| Stratum                                                       | MTX                        |                            | Utan MTX               |                            |
| Fas                                                           |                            |                            |                        |                            |
| OL-LI 16 veckor                                               |                            |                            |                        |                            |
| Ped ACR 30 svar (n/N)                                         | 94,1% (80/85)              |                            | 74,4% (64/86)          |                            |
| Effekt                                                        |                            |                            |                        |                            |
| Dubbelblind 32 veckor                                         | Adalimumab/MTX<br>(N = 38) | Placebo/MTX<br>(N = 37)    | Adalimumab<br>(N = 30) | Placebo<br>(N = 28)        |
| Sjukdomsförsämring i slutet av vecka 32 <sup>a</sup><br>(n/N) | 36,8% (14/38)              | 64,9% (24/37) <sup>b</sup> | 43,3% (13/30)          | 71,4% (20/28) <sup>c</sup> |
| Mediantid för sjukdomsförsämring                              | > 32 veckor                | 20 veckor                  | > 32 veckor            | 14 veckor                  |

<sup>a</sup> Ped ACR 30/50/70 svar vecka 48 var signifikant högre än de placebobehandlade patienterna

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> p = 0,031

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

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

## pJIA II

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

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

## Entesitrelaterad artrit

Säkerhet och effekt av adalimumab utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind studie hos 46 pediatrika patienter (6-17 år) med måttlig entesitrelaterad artrit. Patienter randomiserades till att antingen få 24 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta av adalimumab upp till maximalt 40 mg, eller placebo, varannan vecka i 12 veckor. Den dubbelblindade perioden följdes av en öppen period där patienter fick 24 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta av adalimumab upp till maximalt 40 mg varannan vecka subkutan i upp till ytterligare 192 veckor. Primära endpoint var den procentuella förändringen från baslinjen till vecka 12

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

#### *Pediatrika patienter med plackpsoriasis*

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

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

| <b>Tabell 27</b><br><b>Effektförhållande för pediatrika patienter med plackpsoriasis vid vecka 16</b> |                          |                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------|
|                                                                                                       | MTX <sup>a</sup><br>N=37 | Adalimumab 0,8 mg/kg varannan<br>vecka<br>N=38 |
| PASI 75 <sup>b</sup>                                                                                  | 12 (32,4%)               | 22 (57,9%)                                     |
| PGA: Utläkt/minimal <sup>c</sup>                                                                      | 15 (40,5%)               | 23 (60,5%)                                     |

<sup>a</sup> MTX = metotrexat

<sup>b</sup> P= 0,027; adalimumab 0,8 mg/kg jämfört med MTX

<sup>c</sup> P= 0,083; adalimumab 0,8 mg/kg jämfört med MTX

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

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

#### *Ungdomar med hidradenitis suppurativa*

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

## Pediatrika patienter med Crohns sjukdom

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

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

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

| <b>Tabell 28</b><br><b>Underhållsbehandling</b> |                      |                      |
|-------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| <b>Patientvikt</b>                              | <b>Lågdos</b>        | <b>Standarddos</b>   |
| < 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.

| <b>Tabell 29</b><br><b>Pediatrik CD studie</b><br><b>PCDAI Klinisk remission och svar</b> |                                                                                 |                                                                            |                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|                                                                                           | <b>Standarddos</b><br><b>40/20 mg</b><br><b>varannan vecka</b><br><b>N = 93</b> | <b>Lågdos</b><br><b>20/10 mg</b><br><b>varannan vecka</b><br><b>N = 95</b> | <b>P-värde*</b> |
| <b>Vecka 26</b>                                                                           |                                                                                 |                                                                            |                 |
| Klinisk remission                                                                         | 38,7%                                                                           | 28,4%                                                                      | 0,075           |
| Kliniskt svar                                                                             | 59,1%                                                                           | 48,4%                                                                      | 0,073           |
| <b>Vecka 52</b>                                                                           |                                                                                 |                                                                            |                 |
| Klinisk remission                                                                         | 33,3%                                                                           | 23,2%                                                                      | 0,100           |
| Kliniskt svar                                                                             | 41,9%                                                                           | 28,4%                                                                      | 0,038           |

\* p-värde för standarddos jämfört med lågdos.

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

<sup>1</sup> p-värde för standarddos jämfört med lågdos.

<sup>2</sup> Immunosupprimerande behandling kunde endast avbrytas vid eller efter vecka 26 av prövaren om patienten ej nådde kriteriet för klinisk respons.

<sup>3</sup> 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 kroppsmasseindex och längdtillväxt observerades för båda behandlingsgrupperna.

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

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

#### *Pediatrika patienter med ulcerös kolit*

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

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

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

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

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

### Effektresultat

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

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

**Tabell 31: Klinisk remission enligt PMS vid 8 veckor**

|                   | <b>Adalimumab<sup>a</sup><br/>Maximalt 160 mg<br/>vecka 0/placebo vecka 1<br/>N = 30</b> | <b>Adalimumab<sup>b, c</sup><br/>Maximalt 160 mg vecka 0 och<br/>vecka 1<br/>N = 47</b> |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Klinisk remission | 13/30 (43,3%)                                                                            | 28/47 (59,6%)                                                                           |

<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1 och adalimumab 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2

<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2

<sup>c</sup> Inte inkluderat en öppen induktionsdos av adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2

Obs 1: Båda induktionsgrupperna fick 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) vecka 4 och vecka 6

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

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

**Tabell 32: Effektresultat vid 52 veckor**

|                                              | <b>Adalimumab<sup>a</sup><br/>Maximalt 40 mg varannan<br/>vecka<br/>N = 31</b> | <b>Adalimumab<sup>b</sup><br/>Maximalt 40 mg varje<br/>vecka<br/>N = 31</b> |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 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%)                                                               |
| Slemhinne-läkning 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 PMSresponders <sup>c</sup> | 4/13 (30,8%) | 5/16 (31,3%)  |

<sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka

<sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka

<sup>c</sup> 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  $\geq 20$  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                                                                                  |                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                           | <b>Adalimumab<sup>a</sup><br/>Maximalt 160 mg<br/>vecka 0/placebo vecka 1<br/>N = 30</b> | <b>Adalimumab<sup>b,c</sup><br/>Maximalt 160 mg<br/>vecka 0 och vecka 1<br/>N = 47</b> |
| 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                                                                                 |                                                                                        |
|                                                           | <b>Adalimumab<sup>d</sup><br/>Maximalt 40 mg varannan<br/>vecka<br/>N=31</b>             | <b>Adalimumab<sup>e</sup><br/>Maximalt 40 mg varje<br/>vecka<br/>N=31</b>              |
| 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%)                                                                          |

<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1 och adalimumab 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2

<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2

<sup>c</sup> Inte inkluderat en öppen induktionsdos av adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2

<sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka

<sup>e</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka

Obs 1: Båda induktionsgrupperna fick 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) vecka 4 och vecka 6

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

Obs 3: Patienter med saknade värden vecka 52 eller som randomiserades till att få återinduktions- eller underhållsbehandling ansågs vara icke-responders för vecka 52-endpoints

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

#### *Livskvalitet*

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

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

#### *Pediatrika patienter med uveit*

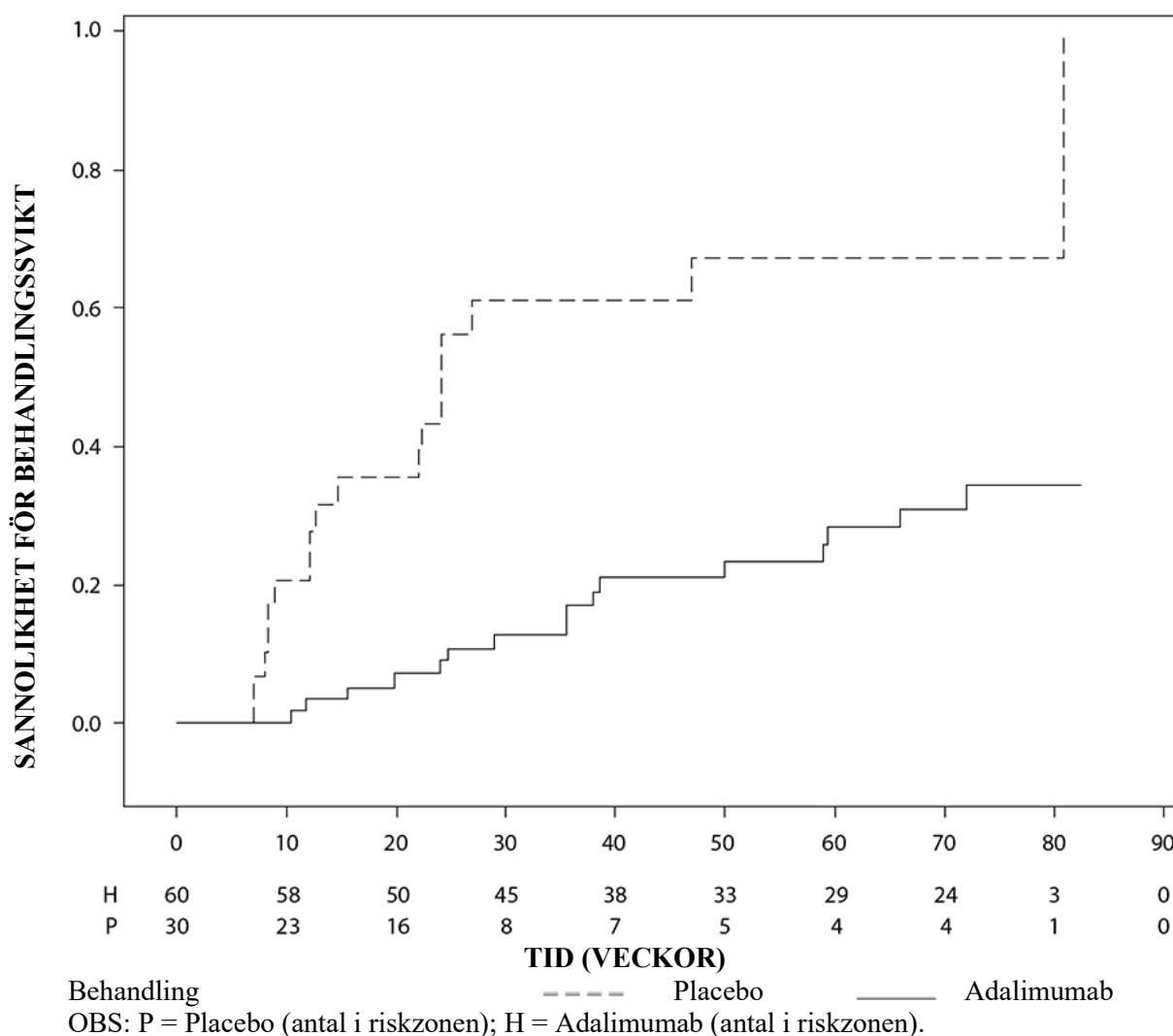
Adalimumab säkerhet och effekt utvärderades i en randomiserad, dubbelmaskerad, kontrollerad studie med 90 pediatrika patienter från 2 till < 18 års ålder med aktiv JIA-associerad icke-infektiös främre uveit och som inte svarat på minst 12 veckors behandling med metotrexat. Patienterna fick antingen placebo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

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

#### Kliniskt svar

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

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



## 5.2 Farmakokinetiska uppgifter

### Absorption och distribution

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

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

Efter administrering av 24 mg/m<sup>2</sup> (maximalt 40 mg) adalimumab subkutant varannan vecka utan samtidig behandling med metotrexat, hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (JIA)

som var 4-17 år, var medelvärde för dalkoncentrationen av adalimumab i serum vid steady-state  $5,6 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$  (102% CV) (värden uppmättes från vecka 20 till 48). Vid samtidig behandling med metotrexat var medelvärde  $10,9 \pm 5,2 \mu\text{g/ml}$  (47,7% CV).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

För patienter som stod kvar på sin randomiseringsbehandling var dal-medelvärde ( $\pm$  SD) för adalimumab vid vecka 52  $9,5 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$  för standarddosgruppen och  $3,5 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$  för lågdosgruppen. Dalkoncentrationernas medelvärde bibehölls hos patienter som fortsatte med adalimumab-behandling varannan vecka under 52 veckor. För patienter som hade doseskalerat från

varannan vecka till varje vecka, var medel serumkoncentrationer ( $\pm$ SD) av adalimumab vid vecka 52;  $15,3 \pm 11,4$   $\mu$ g/ml (40/20 mg, varje vecka) och  $6,7 \pm 3,5$   $\mu$ g/ml (20/10 mg, varje vecka).

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

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

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

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

#### Exponerings-responsförhållande hos pediatrika patienter

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

Exponerings-responsförhållanden mellan koncentrationen av adalimumab och effekt hos pediatrika patienter med svår kronisk plackpsoriasis fastställdes för PASI 75 respektive PGA "utläkt" eller "minimal". PASI 75 och PGA "utläkt" eller "minimal" ökade med ökande koncentrationer av adalimumab, båda med en liknande uppenbar EC50 på cirka 4,5  $\mu$ g/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 clearance med ökande kroppsvikt. Efter justering för viktskillnader, verkade skillnader i kön och ålder ha minimal effekt på adalimumabs clearance. Serumnivåerna av fritt adalimumab (inte bundet till anti-adalimumab antikroppar, AAA) observerades vara lägre hos patienter med mätbara AAA.

#### Nedsatt njur- eller leverfunktion

Adalimumab har inte studerats hos denna patientpopulation.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

En embryo-fetal utvecklingstoxicitets-/perinatal utvecklingsstudie har utförts på cynomologusapor 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

Natriumdivätefosfatdihydrat  
Dinatriumfosfatdihydrat  
Mannitol  
Natriumklorid  
Citronsyramonohydrat  
Natriumcitrat  
Polysorbat 80  
Natriumhydroxid (för pH-justering)  
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 (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan eller förfyllda injektionspennan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

En enstaka förfylld spruta eller förfylld injektionspenna kan förvaras vid rumstemperatur upp till högst 25 °C under en enda period upp till 28 dagar. Den förfyllda sprutan eller förfyllda injektionspennan måste skyddas från ljus och kasseras om den ej används inom 28-dagarsperioden.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Idacio 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

0,8 ml vätska i förfylld spruta (typ I glas) med 29G tunn, ½ tum nål med latexfritt nålskydd, en kolv (syntetiskt gummi), förlängda fingerflänsar och ett passivt nålskydd.

Förpackningstorlek:

2 förfyllda sprutor med 2 spritsuddar

6 förfyllda sprutor med 6 spritsuddar

Idacio 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

0,8 ml lösning i förfylld Physioject™-penna innehållande en förfylld spruta (typ I glas) med 29G tunn, ½ tum nål med latexfritt nålskydd och en kolv (syntetiskt gummi). Pennan är för engångsbruk, ska ej återanvändas, handhållen mekanisk injektionsanordning.

Förpackningsstorlek:

2 förfyllda injektionspennor med 2 spritsuddar

6 förfyllda injektionspennor med 6 spritsuddar

Eventuellt kommer inte alla förpackningstyper att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Idacio 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

EU/1/19/1356/002

EU/1/19/1356/004

Idacio 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

EU/1/19/1356/003

EU/1/19/1356/005

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 2 april 2019

Datum för förnyat godkännande:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

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

## **1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Idacio 40 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning för pediatrik användning

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje 0,8 ml endos vial 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*

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

##### *Entesitrelaterad artrit*

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

#### Pediatrika patienter med plackpsoriasis

Idacio 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

Idacio 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).

#### Pediatrika patienter med Crohns sjukdom

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

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

#### Pediatriiska patienter med ulcerös kolit

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

#### Pediatriiska patienter med uveit

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

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

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

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

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

#### Dosering

##### Pediatrik population

##### *Juvenil idiopatisk artrit*

##### Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit från 2 års ålder

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

**Tabell 1. Idacio-dosering för patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit**

| <b>Kroppsvikt</b>  | <b>Doseringsregim</b> |
|--------------------|-----------------------|
| 10 kg till < 30 kg | 20 mg varannan vecka  |
| ≥ 30 kg            | 40 mg varannan vecka  |

Tillgänglig data tyder på att kliniskt svar vanligtvis erhålls inom 12 veckors behandling. Fortsatt behandling ska noga övervägas hos patienter som inte svarar inom detta tidsintervall.

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

Idacio kan finnas tillgängligt i andra förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

### Entesitrelaterad artrit

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

**Tabell 2. Adalimumab dosering för patienter med entesitrelaterad artrit**

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

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

Idacio kan finnas tillgängligt i andra förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

### *Pediatrika patienter med plackpsoriasis*

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

**Tabell 3. Idacio-dosering för pediatrika patienter med plackpsoriasis**

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

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

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

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

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

Idacio kan finnas tillgängligt i andra 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 adalimumab hos ungdomar med HS. Doseringen av adalimumab hos dessa patienter har bestämts genom farmakokinetisk modellering och simulering (se avsnitt 5.2).

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

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

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

Om behandlingen avbryts kan Idacio återinsättas vid behov.

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

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

Idacio kan finnas tillgängligt i andra förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

#### *Pediatrika patienter med Crohns sjukdom*

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

**Tabell 4. Idacio dosering för pediatrika patienter med Crohns sjukdom**

| Kroppsvikt | Induktionsdos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Underhållsdos med start vecka 4 |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| < 40 kg    | <ul style="list-style-type: none"><li>40 mg vecka 0 och 20 mg vecka 2</li></ul> <p>I de fall som kräver ett snabbare behandlingssvar, kan följande dos användas, med medvetenheten att risken för biverkningar kan vara högre vid användning av den högre induktionsdosen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg vecka 0 och 40 mg vecka 2</li></ul>  | 20 mg varannan vecka            |
| ≥ 40 kg    | <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg vecka 0 och 40 mg vecka 2</li></ul> <p>I de fall som kräver ett snabbare behandlingssvar, kan följande dos användas, med medvetenheten att risken för biverkningar kan vara högre vid användning av den högre induktionsdosen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>160 mg vecka 0 och 80 mg vecka 2</li></ul> | 40 mg varannan vecka            |

De patienter som uppvisar ett otillräckligt terapivard 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 adalimumab för barn under 6 år för denna indikation.

Idacio kan finnas tillgängligt i andra förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

#### Pediatrik ulcerös kolit

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

**Tabell 5. Idacio dosering för pediatrika patienter med ulcerös kolit**

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

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

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

#### *Pediatrika patienter med uveit*

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

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

**Tabell 6. Idacio-dosering för pediatrika patienter med uveit**

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

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

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

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

Idacio kan finnas tillgängligt i andra förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

#### Försämrad njur- och/eller leverfunktion

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

#### Administreringssätt

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

Idacio finns tillgänglig i andra 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 andra opportunistiska infektioner (se avsnitt 4.4).

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Spårbarhet

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

#### Infektioner

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

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

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

#### *Allvarliga infektioner*

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

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

#### *Tuberkulos*

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

Före behandlingsstart med Idacio 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 Idacio 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 som har erfarenhet av tuberkulosbehandling konsulteras.

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

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

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

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

#### *Andra opportunistiska infektioner*

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

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

#### Hepatit B reaktivering

Reaktivering av hepatit B har inträffat hos patienter som är kroniska bärare av detta virus (d.v.s. ytantigen positiva) och som har fått TNF-antagonister inklusive adalimumab. Vissa fall har haft dödlig utgång. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Idacio påbörjas. 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 Idacio 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-reakivering, ska behandling med Idacio avbrytas och effektiv antiviral behandling och lämplig ytterligare behandling påbörjas.

### Neurologiska händelser

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

### Allergiska reaktioner

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

### Immunosuppression

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

### Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

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

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

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

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

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

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

### Hematologiska reaktioner

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

### Vaccinationer

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

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

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

### Kronisk hjärtsvikt

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

## Autoimmuna processer

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

## Samtidig administrering av andra biologiska DMARDs eller TNF-antagonister

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

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

## Kirurgi

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

## Tunntarmsobstruktioner

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

## Äldre

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

## Pediatrisk population

Se Vaccinationer ovan.

## 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**

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

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

Kombinationen av Idacio 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 Idacio.

### 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 dödfödselar eller maligniteter rapporterades. Tolkningen av data kan påverkas av metodologiska begränsningar av studien, inklusive liten gruppstorlek och icke-randomiserad design.

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

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

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

### Amning

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

### Fertilitet

Preklinisk data på fertilitetseffekter av adalimumab finns ej tillgängliga.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

## 4.8 Biverkningar

### Summering av säkerhetsprofilen

Adalimumab 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 6 089 patienter som behandlats med adalimumab och 3801 patienter som erhållit placebo eller aktiv jämförande substans under den kontrollerade studieperioden.

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

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

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

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

### Pediatrisk population

Generellt sett var biverkningarna som sågs hos 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 ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$  till  $\leq 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000$  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**

| <b>Organklass</b>                                                          | <b>Frekvens</b>     | <b>Biverkningar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)* | Vanliga             | Hudcancer exklusive melanom (inklusive basalcellcarcinom och skivepitelcancer), benign neoplasm<br>Kaposi sarkom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                            | Mindre vanliga      | Lymfom**, solid organneoplasm (inklusive bröstcancer, lungneoplasm och tyroidea neoplasm), melanom**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                            | Sällsynt            | Leukemi <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                            | Ingen känd frekvens | Hepatospleniskt T-cell lymfom <sup>1)</sup> , Merkel-cellscarcinom (neuroendokrin carcinom i huden) <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Blodet och lymfsystemet*                                                   | Mycket vanliga      | Leukopeni (inklusive neutropeni och agranulocytos), anemi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                            | Vanliga             | Leukocytos, trombocytopeni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                            | Mindre vanliga      | Idiopatisk trombocytopen purpura                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                            | Sällsynta           | Pancytopeni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Immunsystemet*                                                             | Vanliga             | Hypersensitivitet, allergier (inklusive säsongallergi)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                            | Mindre vanliga      | Sarkoidos <sup>1)</sup> , Vaskulit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                            | Sällsynta           | Anafylaxi <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| Organklass                                | Frekvens       | Biverkningar                                                                                                                            |
|-------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           |                |                                                                                                                                         |
| Metabolism och nutrition                  | Mycket vanliga | Förhöjda lipider                                                                                                                        |
|                                           | Vanliga        | Hypokalemi, förhöjda urinsyror, avvikande natrium i blod, hypokalcemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering                         |
| Psyksiska störningar                      | Vanliga        | Humörsvängningar (inklusive depression), ångest, sömnlöshet                                                                             |
| Centrala och perifera nervsystemet*       | Mycket vanliga | Huvudvärk                                                                                                                               |
|                                           | Vanliga        | Parestesi (inklusive hypoastesi), migrän, nervrotskompression                                                                           |
|                                           | Mindre vanliga | Cerebrovaskulär olycka <sup>1)</sup> , tremor, neuropati                                                                                |
|                                           | Sällsynta      | Multipel skleros, demyeliniserande sjukdomar (t.ex. optisk neurit, Guillain-Barré syndrom) <sup>1)</sup>                                |
| Ögon                                      | Vanliga        | Synnedläggning, konjunktivit, blefarit, ögonsvullnad                                                                                    |
|                                           | Mindre vanliga | Diplopi                                                                                                                                 |
| Öron och balansorgan                      | Vanliga        | Yrsel                                                                                                                                   |
|                                           | Mindre vanliga | Dövhet, tinnitus                                                                                                                        |
| Hjärtat*                                  | Vanliga        | Takykardi                                                                                                                               |
|                                           | Mindre vanliga | Hjärtinfarkt <sup>1)</sup> , arytm, kronisk hjärtsvikt                                                                                  |
|                                           | Sällsynta      | Hjärtstillestånd                                                                                                                        |
| Blodkärl                                  | Vanliga        | Hypertension, rodnad, hematoma                                                                                                          |
|                                           | Mindre vanliga | Aortaaneurysm, vaskulär artäroklusion, tromboflebit                                                                                     |
| Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum* | Vanliga        | Astma, dyspné, hosta                                                                                                                    |
|                                           | Mindre vanliga | Pulmonell embolism <sup>1)</sup> , interstitiell lungsjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom, pneumonit, pleural effusion <sup>1)</sup> |
|                                           | Sällsynta      | Pulmonell fibros <sup>1)</sup>                                                                                                          |

| <b>Organklass</b>                     | <b>Frekvens</b>     | <b>Biverkningar</b>                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Magtarmkanalen                        | Mycket vanliga      | Buksmärta, illamående och kräkning                                                                                                                                                                                                           |
|                                       | Vanliga             | Gastrointestinal blödning, dyspepsi, gastroesofageal reflux sjukdom, sicca syndrom                                                                                                                                                           |
|                                       | Mindre vanliga      | Pankreatit, dysfagi, ansiktsödem                                                                                                                                                                                                             |
|                                       | Sällsynta           | Intestinal perforation <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                         |
| Lever och gallvägar*                  | Mycket vanliga      | Förhöjda leverenzzymer                                                                                                                                                                                                                       |
|                                       | Mindre vanliga      | Kolecystit och kolelitis, leversteatos, förhöjt bilirubin                                                                                                                                                                                    |
|                                       | Sällsynta           | Hepatit, reaktivering av hepatit B <sup>1)</sup> , autoimmun hepatit <sup>1)</sup>                                                                                                                                                           |
|                                       | Ingen känd frekvens | Leversvikt <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                     |
| Hud och subkutan vävnad               | Mycket vanliga      | Hudutslag (inklusive exfoliativa hudutslag)                                                                                                                                                                                                  |
|                                       | Vanliga             | Nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis (inklusive palmoplantar pustular psoriasis) <sup>1)</sup> , urtikaria, blåmärken (inklusive purpura), dermatit (inklusive eksem), sköra naglar, hyperhidros, alopeci <sup>1)</sup> , pruritus |
|                                       | Mindre vanliga      | Nattsvettningar, ärr                                                                                                                                                                                                                         |
|                                       | Sällsynta           | Erytema multiforme <sup>1)</sup> , Stevens-Johnson syndrom <sup>1)</sup> , angioödem <sup>1)</sup> , kutan vaskulit <sup>1)</sup> , lichenoida hudreaktioner <sup>1)</sup>                                                                   |
|                                       | Ingen känd frekvens | Förvärrande av dermatomyosit symtom <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                            |
| 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      | Erekttil dysfunktion                                                                                                                                                                                                                         |

| Organklass                                                   | Frekvens            | Biverkningar                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället* | Mycket vanliga      | Reaktion vid injektionsstället (inklusive erytem vid injektionsstället)                                                                                                                    |
|                                                              | Vanliga             | Bröstsmärta, ödem, feber <sup>1)</sup>                                                                                                                                                     |
|                                                              | Mindre vanliga      | Inflammation                                                                                                                                                                               |
| Undersökningar*                                              | Vanliga             | Koagulations- och blödningsstörningar (inklusive förlängd aktiverad partiell tromboplastintid), Positivt autoantikroppstest (inklusive dubbelsträngad DNA), förhöjt blodlaktatdehydrogenas |
|                                                              | Ingen känd frekvens | Viktökning <sup>2)</sup>                                                                                                                                                                   |
| Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer          | Vanliga             | Försämrad läkning                                                                                                                                                                          |

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

\*\* Inklusive öppna förlängningsstudier

<sup>1)</sup> Inklusive spontanrapporterad data

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

### Hidradenitis suppurativa

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

### Uveit

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

### Förklaring av utvalda biverkningar

#### *Reaktioner på injektionsstället*

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

#### *Infektioner*

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

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

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

#### *Maligniteter och lymfoproliferativa störningar*

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

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

Vid kombination av den kontrollerade delen av dessa studier och pågående och avslutade öppna förlängningsstudier, med en medianlängd av ungefär 3,3 år och som inkluderar 6427 patienter och mer än 26 439 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 patientbehandlingsår. Den spontant rapporterade frekvensen för icke-melanom hudcancer och lymfom är ungefär 0,2 respektive 0,3 per 1000 patientbehandlingsår (se avsnitt 4.4).

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

#### *Autoantikroppar*

Vid flera tillfällen undersöktes patienternas serum i reumatoid artrit studierna I-V för att se om autoantikroppar kunde påvisas. Av de patienter hos vilka man i de studierna inte kunde påvisa autoantikroppar initialt, utvecklade 11,9% av patienterna som behandlades med adalimumab och 8,1%

av patienterna som fick placebo och aktiv kontroll, positiva titrar av autoantikroppar efter 24 veckor. Två av de 3441 patienter som behandlades med adalimumab i alla reumatoid artrit och psoriasisartrit studierna utvecklade ett lupusliknande syndrom. Patienterna förbättrades efter att behandlingen avbrutits. Inga patienter utvecklade lupusnephrit eller fick symtom från CNS.

### *Lever och gallvägar*

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

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

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

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

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

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

I kontrollerade prövningar med adalimumab (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 ALT ökning  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 0,3% av adalimumab-behandlade patienter och 0,6% av kontroll-behandlade patienter.

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

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

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

## Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

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

## Rapportering av misstänkta biverkningar

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

## **4.9 Överdoser**

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

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, TNF- $\alpha$ -hämmare. ATC kod: L04AB04

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

### Verkningsmekanism

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

Adalimumab modulerar också det biologiska svar som induceras eller regleras genom TNF, inklusive förändringarna i nivåerna av adhesionsmolekyler ansvariga för leukocytmigration (ELAM-1, VCAM-1 och ICAM-1 med en IC<sub>50</sub> på 0,1 - 0,2 nM).

### Farmakodynamisk effekt

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

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

### Klinisk effekt och säkerhet

#### Vuxna med reumatoid artrit

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

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

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

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

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

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

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

#### ACR-svar

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

| <b>Tabell 8</b><br><b>ACR-svar i placebo-kontrollerade studier</b><br><b>(% av patienter)</b> |                                   |                                                       |                             |                                  |                                    |                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Svar                                                                                          | RA-studie I <sup>a**</sup>        |                                                       | RA-studie II <sup>a**</sup> |                                  | RA-studie III <sup>a**</sup>       |                                                        |
|                                                                                               | Placebo/ MTX <sup>c</sup><br>n=60 | adalimumab <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>n=63 | Placebo<br>n=110            | adalimumab <sup>b</sup><br>n=113 | Placebo/ MTX <sup>c</sup><br>n=200 | adalimumab <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>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%                                                  |

<sup>a</sup> RA-studie I vid 24 veckor, RA-studie II vid 26 veckor och RA-studie III vid 24 och 52 veckor

<sup>b</sup> 40 mg adalimumab administrerat varannan vecka

<sup>c</sup> MTX = Metotrexat

<sup>\*\*</sup>p < 0,01, adalimumab jämfört med placebo

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

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

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

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

I RA-studie V ledde kombinationsbehandling med adalimumab och metotrexat, till patienter med tidig reumatoid artrit som var metotrexat-naiva, till snabbare och signifikant högre ACR-svar än metotrexat eller adalimumab i monoterapi vid vecka 52 och svaren kvarstod vid vecka 104 (se tabell 9).

| <b>Tabell 9</b><br><b>ACR-svar i RA-studie V</b><br><b>(% av patienter)</b> |              |                     |                             |                      |                      |                      |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------|-----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Svar                                                                        | MTX<br>n=257 | Adalimumab<br>n=274 | Adalimumab/<br>MTX<br>n=268 | p-värde <sup>a</sup> | p-värde <sup>b</sup> | p-värde <sup>c</sup> |
| 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                |

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

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

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

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

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

### Radiografisk behandlingseffekt

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

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

| <b>Tabell 10</b><br><b>Genomsnittlig radiografisk förändring över 12 månader i RA-studie III</b> |                              |                                           |                                                                           |                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------|
|                                                                                                  | Placebo/<br>MTX <sup>a</sup> | Adalimumab/MTX<br>40 mg varannan<br>vecka | Placebo/MTX-<br>Adalimumab/MTX<br>(95% konfidens intervall <sup>b</sup> ) | p-värde              |
| Total Sharp Score                                                                                | 2,7                          | 0,1                                       | 2,6 (1,4; 3,8)                                                            | < 0,001 <sup>c</sup> |
| Erosion score                                                                                    | 1,6                          | 0,0                                       | 1,6 (0,9; 2,2)                                                            | < 0,001              |
| JSN <sup>d</sup> score                                                                           | 1,0                          | 0,1                                       | 0,9 (0,3; 1,4)                                                            | 0,002                |

<sup>a</sup> metotrexat

<sup>b</sup> 95% konfidens intervall för skillnaden i förändringen av scores mellan metotrexat och adalimumab.

<sup>c</sup> Baserat på rank analys

<sup>d</sup> Joint space narrowing

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

| <b>Tabell 11</b><br><b>Genomsnittlig radiografisk förändring vid vecka 52 i RA-studie V</b> |                                             |                                                    |                                                        |                          |                          |                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                                             | MTX<br>n=257<br>(95%<br>konfidensintervall) | Adalimumab<br>n=274<br>(95%<br>konfidensintervall) | Adalimumab/MTX<br>n=268<br>(95%<br>konfidensintervall) | p-<br>värde <sup>a</sup> | p-<br>värde <sup>b</sup> | p-<br>värde <sup>c</sup> |
| 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                    |

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

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

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

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

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

### Livskvalitet och fysisk funktion

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

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

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

### *Vuxna patienter med plackpsoriasis*

Adalimumabs säkerhet och effekt studerades hos vuxna patienter med kronisk plackpsoriasis ( $\geq 10\%$  body surface area (BSA)-engagemang och PASI  $\geq 12$  eller  $\geq 10$ ) som var aktuella för systembehandling eller ljusbehandling i randomiserade, dubbelblinda studier. Av de patienter som påbörjade Psoriasis studie I och II hade 73% tidigare fått systembehandling eller ljusbehandling. Adalimumabs säkerhet och effekt studerades även hos vuxna patienter med måttlig till svår kronisk plackpsoriasis med samtidig hand- eller fotpsoriasis som var aktuella för systemisk behandling i en randomiserad dubbelblind studie (Psoriasis studie III).

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

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

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

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

| <b>Tabell 12</b><br><b>Ps Studie I (REVEAL) Effektnresultat vid 16 veckor</b> |                                                |                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                               | <b>Placebo</b><br><b>N=398</b><br><b>n (%)</b> | <b>Adalimumab 40 mg</b><br><b>varannan vecka</b><br><b>N=814</b><br><b>n (%)</b> |
| <b>≥ PASI 75<sup>a</sup></b>                                                  | 26 (6,5)                                       | 578 (70,9) <sup>b</sup>                                                          |
| <b>PASI 100</b>                                                               | 3 (0,8)                                        | 163 (20,0) <sup>b</sup>                                                          |
| <b>PGA: Utläkt/minimal</b>                                                    | 17 (4,3)                                       | 506 (62,2) <sup>b</sup>                                                          |

<sup>a</sup> Procent av patienter som uppnår PASI75 beräknades som en centrer justerad frekvens

<sup>b</sup> p < 0,001, adalimumab jämfört med placebo

| <b>Tabell 13</b><br><b>Ps studie II (CHAMPION) effektnresultat vid 16 veckor</b> |                                               |                                            |                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                  | <b>Placebo</b><br><b>N=53</b><br><b>n (%)</b> | <b>MTX</b><br><b>N=110</b><br><b>n (%)</b> | <b>Adalimumab 40 mg</b><br><b>varannan vecka</b><br><b>N=108</b><br><b>n (%)</b> |
| <b>≥ PASI 75</b>                                                                 | 10 (18,9)                                     | 39 (35,5)                                  | 86 (79,6) <sup>a, b</sup>                                                        |
| <b>PASI 100</b>                                                                  | 1 (1,9)                                       | 8 (7,3)                                    | 18 (16,7) <sup>c, d</sup>                                                        |
| <b>PGA: Utläkt/minimal</b>                                                       | 6 (11,3)                                      | 33 (30,0)                                  | 79 (73,1) <sup>a, b</sup>                                                        |

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumab jämfört med placebo

<sup>b</sup> p < 0,001 adalimumab jämfört med methotrexate

<sup>c</sup> p < 0,01 adalimumab jämfört med placebo

<sup>d</sup> p < 0,05 adalimumab jämfört med metotrexat

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

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

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

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

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

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

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

Psoriasis studie IV jämförde effekt och säkerhet av adalimumab jämfört med placebo hos 217 vuxna patienter med måttlig till svår nagelpsoriasis. Patienterna fick en startdos av 80 mg adalimumab följt av 40 mg varannan vecka (med start en vecka efter startdosen) eller placebo under 26 veckor följt av en öppen förlängningsstudie med adalimumab-behandling i ytterligare 26 veckor. För bedömning av graden av nagelpsoriasis användes Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) och Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (se tabell 14). adalimumab visade på en fördelaktig behandlingseffekt hos patienter med nagelpsoriasis med olika grad av hudinvolvering (BSA  $\geq$  10% (60% av patienterna) och BSA < 10% och  $\geq$  5% (40% av patienterna)).

**Tabell 14**  
**Ps studie IV Effektnesultat vid 16, 26 och 52 veckor**

| Endpoint                                                 | Vecka 16<br>Placebokontrollerad |                                                | Vecka 26<br>Placebokontrollerad |                                                | Vecka 52<br>Öppen<br>förlängningsstudie       |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                          | Placebo<br>N=108                | Adalimumab<br>40 mg varannan<br>vecka<br>N=109 | Placebo<br>N=108                | Adalimumab<br>40 mg varannan<br>vecka<br>N=109 | Adalimumab<br>40 mg varannan<br>vecka<br>N=80 |
| $\geq$ mNAPSI 75 (%)                                     | 2,9                             | 26,0 <sup>a</sup>                              | 3,4                             | 46,6 <sup>a</sup>                              | 65,0                                          |
| PGA-F utläkt/minimal och $\geq$ 2-gradig förbättring (%) | 2,9                             | 29,7 <sup>a</sup>                              | 6,9                             | 48,9 <sup>a</sup>                              | 61,3                                          |
| Procentuell skillnad i total fingernagel NAPSI (%)       | -7,8                            | -44,2 <sup>a</sup>                             | -11,5                           | -56,2 <sup>a</sup>                             | -72,2                                         |

<sup>a</sup> p < 0.001, adalimumab vs. placebo

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

## *Vuxna med hidradenitis suppurativa*

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

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

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

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

### Kliniskt svar

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

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

| Tabell 15: Effektnätresultat vid 12 veckor, HS-studie I och II              |                       |                                 |                       |                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------------------------|
|                                                                             | HS-studie I           |                                 | HS-studie II          |                                 |
|                                                                             | Placebo               | Adalimumab 40 mg<br>varje vecka | Placebo               | Adalimumab 40 mg<br>varje vecka |
| Hidradenitis<br>Suppurativa<br>Clinical<br>Response<br>(HiSCR) <sup>a</sup> | N = 154<br>40 (26,0%) | N = 153<br>64 (41,8%)*          | N = 163<br>45 (27,6%) | N = 163<br>96 (58,9%)*          |
| ≥ 30%<br>minskning i<br>hudsmärta <sup>b</sup>                              | N = 109<br>27 (24,8%) | N = 122<br>34 (27,9%)           | N = 111<br>23 (20,7%) | N = 105<br>48 (45,7%)*          |

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

<sup>a</sup> Hos alla randomiserade patienter

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

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

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

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

| Tabell 16: Andel patienter <sup>a</sup> som uppnått HiSCR <sup>b</sup> vid vecka 24 och 36 efter ändrad behandling från adalimumab varje vecka vid vecka 12 |                                            |                                              |                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                                                                                                             | Placebo (avbruten<br>behandling)<br>N = 73 | Adalimumab 40 mg<br>varannan vecka<br>N = 70 | Adalimumab 40 mg<br>varje vecka<br>N = 70 |
| Vecka 24                                                                                                                                                    | 24 (32,9%)                                 | 36 (51,4%)                                   | 40 (57,1%)                                |
| Vecka 36                                                                                                                                                    | 22 (30,1%)                                 | 28 (40,0%)                                   | 39 (55,7%)                                |

<sup>a</sup> Patienter som åtminstone delvis svarat på adalimumab 40 mg varje vecka efter 12 veckors behandling

<sup>b</sup> Patienter som uppfyllt protokollspecifika kriterier för uteblivet svar eller inte uppvisat någon förbättring var tvungna att uteslutas från studien och räknades som icke-responders.

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

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

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

Induktion av klinisk remission (definierad som CDAI  $< 150$ ) utvärderades i två studier, CD-studie I (CLASSIC I) och CD-studie II (GAIN). I CD studie I randomiserades 299 TNF-antagonist naiva patienter till en av fyra behandlingsgrupper; placebo vid vecka 0 och 2, 160 mg adalimumab vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2, 80 mg vid vecka 0 och 40 mg vid vecka 2 och 40 mg vid vecka 0 och 20 mg vid vecka 2. I CD studie II, randomiserades 325 patienter som inte längre svarade eller som var intoleranta mot infliximab till att få antingen 160 mg adalimumab vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2 eller placebo vid veckorna 0 och 2. De som primärt var non-responders exkluderades från studierna och därför utvärderades inte dessa patienter mer.

Bibehållande av klinisk remission utvärderades i CD studie III (CHARM). I CD studie III, fick 854 patienter öppen behandling med 80 mg vid vecka 0 och 40 mg vid vecka 2. Vid vecka 4 randomiserades patienterna till 40 mg varannan vecka, 40 mg varje vecka eller placebo med en total studielängd på 56 veckor. Patienter med klinisk respons (sänkning i CDAI  $\geq 70$ ) 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.

| <b>Tabell 17</b><br><b>Induktion av klinisk remission och svar</b><br><b>(% av patienter)</b> |                                                          |                                                       |                                                      |                                                             |                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                                                                               | <b>CD studie I:</b><br><b>Infliximab naiva patienter</b> |                                                       |                                                      | <b>CD studie II:</b><br><b>Infliximab erfarna patienter</b> |                                                       |
|                                                                                               | <b>Placebo</b><br><b>N=74</b>                            | <b>Adalimumab</b><br><b>80/40 mg</b><br><b>N = 75</b> | <b>Adalimumab</b><br><b>160/80 mg</b><br><b>N=76</b> | <b>Placebo</b><br><b>N=166</b>                              | <b>Adalimumab</b><br><b>160/80 mg</b><br><b>N=159</b> |
| Vecka 4                                                                                       |                                                          |                                                       |                                                      |                                                             |                                                       |
| Klinisk remission                                                                             | 12%                                                      | 24%                                                   | 36%*                                                 | 7%                                                          | 21%*                                                  |
| Kliniskt svar (CR-100)                                                                        | 24%                                                      | 37%                                                   | 49%**                                                | 25%                                                         | 38%**                                                 |

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

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

Liknande remissionsnivåer observerades för 160/80 mg och 80/40 mg induktionsbehandlingar vid vecka 8 och biverkningar sågs mer frekvent hos 160/80 mg gruppen.

Vid vecka 4 i CD studie III, hade 58% (499/854) av patienterna svarat kliniskt och utvärderades i den primära analysen. Av de som svarade kliniskt vid vecka 4 hade 48% tidigare exponerats för annan TNF-antagonist. Längden på remission och behandlingssvar visas i tabell 18. Kliniska remissionsresultat kvarstod relativt konstant oberoende av tidigare TNF-antagonistexponering.

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

| <b>Tabell 18</b><br><b>Längden på klinisk remission och svar</b><br><b>(% av patienter)</b> |                |                                                |                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                                                             | <b>Placebo</b> | <b>40 mg<br/>Adalimumab<br/>varannan vecka</b> | <b>40 mg<br/>Adalimumab<br/>varje vecka</b> |
| <b>Vecka 26</b>                                                                             | <b>N=170</b>   | <b>N=172</b>                                   | <b>N=157</b>                                |
| Klinisk remission                                                                           | 17%            | 40%*                                           | 47%*                                        |
| Kliniskt svar (CR-100)                                                                      | 27%            | 52%*                                           | 52%*                                        |
| Patienter i steroid-fri remission<br>i $\geq 90$ dagar <sup>aa</sup>                        | 3% (2/66)      | 19% (11/58)**                                  | 15% (11/74)**                               |
| <b>Vecka 56</b>                                                                             | <b>N=170</b>   | <b>N=172</b>                                   | <b>N=157</b>                                |
| Klinisk remission                                                                           | 12%            | 36%*                                           | 41%*                                        |
| Kliniskt svar (CR-100)                                                                      | 17%            | 41%*                                           | 48%*                                        |
| Patienter i steroid-fri remission<br>i $\geq 90$ dagar <sup>aa</sup>                        | 5% (3/66)      | 29% (17/58)*                                   | 20% (15/74)**                               |

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

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

<sup>a</sup> Av dem som får kortikosteroider vid baslinjen

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

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

### Livskvalitet

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

### *Uveit hos vuxna*

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

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

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

Den primära endpointen för effekt i båda studierna var ”tid till behandlingssvikt”. Behandlingssvikt definierades genom ett multikomponent utfall baserat på inflammatoriska koriektinala och/eller

inflammatoriska retinala vaskulära lesioner, gradering av inflammerade celler i främre kammaren (anterior chamber (AC) cell grade), gradering av grumlingar i glaskroppen (vitreous haze (VH) grade) och bäst korrigerad synskärpa (best corrected visual acuity (BCVA)).

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

#### Klinisk respons

Resultaten från båda studierna demonstrerade en statistiskt signifikant minskning av risken för behandlingssvikt hos patienter som behandlats med adalimumab jämfört med patienter som fått placebo (se tabell 19). Båda studierna demonstrerade en tidig och bibehållen effekt av adalimumab med avseende på frekvens av behandlingssvikt jämfört med placebo (se figur 1).

| <b>Tabell 19</b><br><b>Tid till behandlingssvikt i studierna UV I och UV II</b> |          |                                   |                                                             |                       |                                      |                            |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| <b>Analys<br/>Behandling</b>                                                    | <b>N</b> | <b>Behandlingssvikt<br/>N (%)</b> | <b>Tid till<br/>behandlingssvikt i<br/>median (månader)</b> | <b>HR<sup>a</sup></b> | <b>CI 95%<br/>för HR<sup>a</sup></b> | <b>P-värde<sup>b</sup></b> |
| <b>Tid till behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 i studie UV I</b>          |          |                                   |                                                             |                       |                                      |                            |
| 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                    |
| <b>Tid till behandlingssvikt vid eller efter vecka 2 i studie UV II</b>         |          |                                   |                                                             |                       |                                      |                            |
| Primär analys (ITT)                                                             |          |                                   |                                                             |                       |                                      |                            |
| Placebo                                                                         | 111      | 61 (55,0)                         | 8,3                                                         | --                    | --                                   | --                         |
| Adalimumab                                                                      | 115      | 45 (39,1)                         | NE <sup>c</sup>                                             | 0,57                  | 0,39, 0,84                           | 0,004                      |

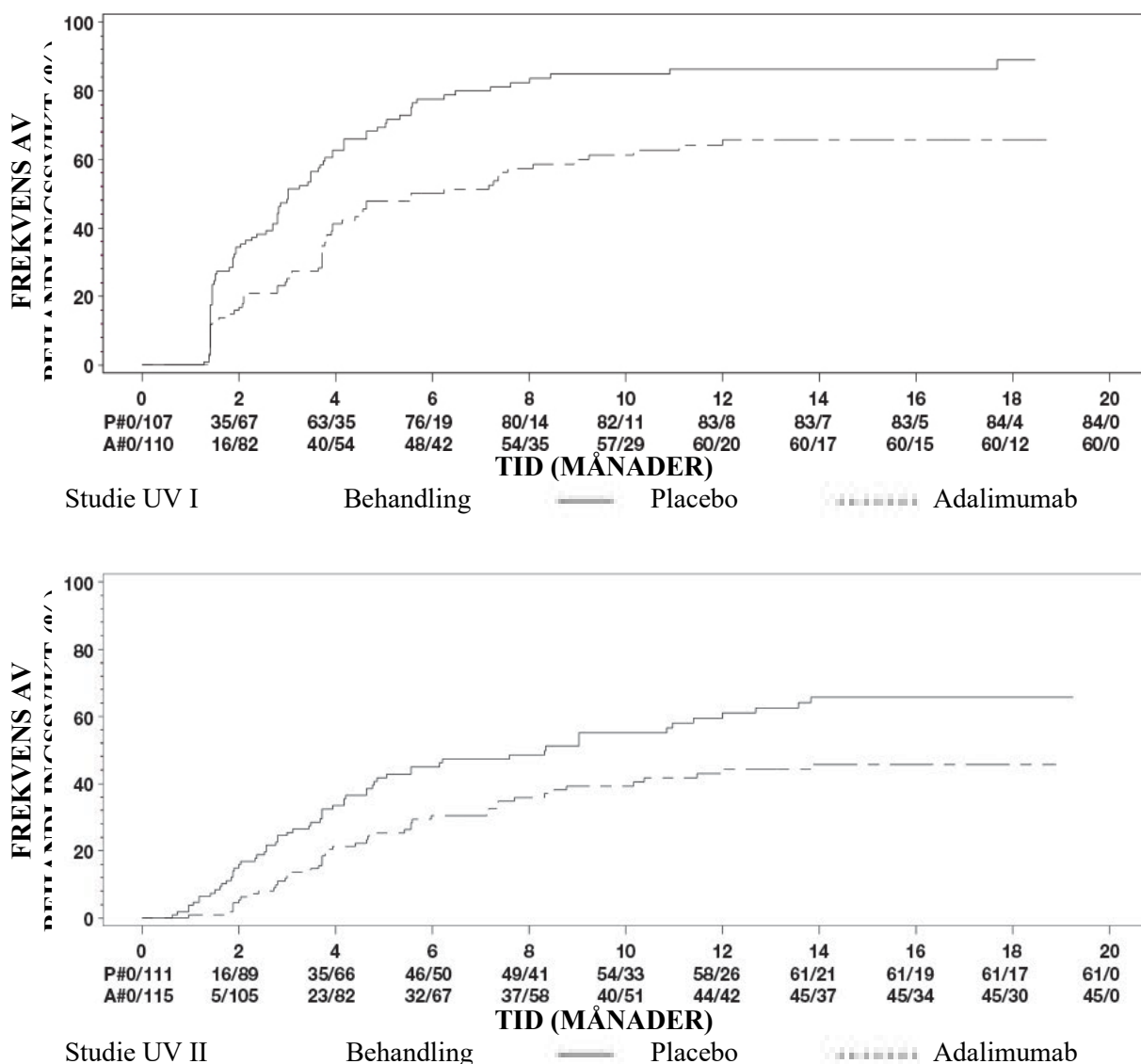
OBS: Behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I), eller vid eller efter vecka 2 (studie UV II) räknades som en incident. Bortfall på grund av andra skäl än behandlingssvikt censurerades vid tidpunkten då bortfallet skedde.

<sup>a</sup> HR för adalimumab jämfört med placebo från proportionella hazard-regressioner med behandling som faktor.

<sup>b</sup> Dubbelsidigt P-värde från log rank test.

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

**Figur 1. Kaplan-Meier-kurvor som summerar tid till behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I) eller vecka 2 (studie UV II)**



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

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

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

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

### Livskvalitet

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

### Immunogenicitet

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

### Pediatrisk population

#### *Juvenil idiopatisk artrit (JIA)*

#### *Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA)*

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

#### *p-JIA-I*

Säkerhet och effekt av adalimumab utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind, parallell- grupp-studie hos 171 barn (4–17 år gamla) med polyartikulär JIA. I den öppna, inledande fasen (OL LI, open-label lead in phase) blev patienterna stratifierade till två grupper, antingen MTX (metotrexat)-behandling eller inte MTX-behandling. Patienter som var i gruppen ”inte MTX-behandling” var antingen naiva till eller hade slutat använda MTX minst två veckor före administrering av studieläkemedel. Patienterna kvarstod på stabila doser med NSAID och/eller prednison ( $\leq 0,2$  mg/kg/dag eller maximalt 10 mg/dag). I OL LI fasen fick alla patienter 24 mg/m<sup>2</sup> upp till maximalt 40 mg adalimumab varannan vecka under 16 veckor. Fördelning av patienter i ålder och minimum, median och maximum doser som administrerades under OL LI fasen presenteras i tabell 20.

| <b>Tabell 20</b>                                                                             |                                               |                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Fördelning av patienter över ålder och administrerad adalimumab dos under OL LI fasen</b> |                                               |                                            |
| <b>Åldersgrupp</b>                                                                           | <b>Antal patienter vid baslinje<br/>n (%)</b> | <b>Minimum, median och<br/>maximum dos</b> |
| 4 till 7 år                                                                                  | 31 (18,1)                                     | 10, 20 och 25 mg                           |
| 8 till 12 år                                                                                 | 71 (41,5)                                     | 20, 25 och 40 mg                           |
| 13 till 17 år                                                                                | 69 (40,4)                                     | 25, 40 och 40 mg                           |

Patienter som uppvisade ett pediatrikt ACR 30 respons vid vecka 16, kvalificerades till att randomiseras in i den dubbelblinda (DB) fasen och fick antingen Adalimumab 24 mg/ m<sup>2</sup> upp till maximalt 40 mg, eller placebo varannan vecka under ytterligare 32 veckor eller tills sjukdomsförsämring inträffade. Kriterier för sjukdomsförsämring definierades som en försämring av  $\geq 30\%$  från baslinjen hos  $\geq 3$  av de 6 kriterierna för pediatrikt ACR respons,  $\geq 2$  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<br>Ped ACR 30 svar i JIA studien                          |                                 |                            |                        |                               |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|------------------------|-------------------------------|
| Stratum                                                             | MTX                             |                            | Utan MTX               |                               |
| Fas                                                                 |                                 |                            |                        |                               |
| OL-LI 16 veckor                                                     |                                 |                            |                        |                               |
| Ped ACR 30 svar<br>(n/N)                                            | 94,1% (80/85)                   |                            | 74,4% (64/86)          |                               |
| Effekt                                                              |                                 |                            |                        |                               |
| Dubbelblind 32 veckor                                               | Adalimumab /<br>MTX<br>(N = 38) | Placebo / MTX<br>(N = 37)  | Adalimumab<br>(N = 30) | Placebo<br>(N = 28)           |
| Sjukdomsförsämring<br>vid slutet av 32<br>veckor <sup>a</sup> (n/N) | 36,8% (14/38)                   | 64,9% (24/37) <sup>b</sup> | 43,3% (13/30)          | 71,4%<br>(20/28) <sup>c</sup> |
| Mediantid till<br>sjukdomsförsämring                                | > 32 veckor                     | 20 veckor                  | > 32 veckor            | 14 veckor                     |

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

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> p = 0,031

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

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

## p-JIA II

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

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

### Entesitrelaterad artrit

Säkerhet och effekt av adalimumab utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind studie hos 46 pediatrika patienter (6-17 år) med måttlig entesitrelaterad artrit. Patienter randomiserades till att antingen få 24 mg/m<sup>2</sup> kroppsytarea av adalimumab upp till maximalt 40 mg, eller placebo, varannan vecka i 12 veckor. Den dubbelblindade perioden följdes av en öppen period där patienter fick 24 mg/m<sup>2</sup> kroppsytarea av adalimumab upp till maximalt 40 mg varannan vecka subkutan i upp till ytterligare 192 veckor. Primär endpoint var den procentuella förändringen från baslinjen till vecka 12

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

#### *Pediatrika patienter med plackpsoriasis*

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

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

| <b>Tabell 22</b>                                                               |                          |                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Effektresultat för pediatrika patienter med plackpsoriasis vid vecka 16</b> |                          |                                                |
|                                                                                | MTX <sup>a</sup><br>N=37 | Adalimumab 0,8 mg/kg varannan<br>vecka<br>N=38 |
| PASI 75 <sup>b</sup>                                                           | 12 (32,4%)               | 22 (57,9%)                                     |
| PGA: Utläkt/minimal <sup>c</sup>                                               | 15 (40,5%)               | 23 (60,5%)                                     |

<sup>a</sup> MTX = metotrexat

<sup>b</sup> P= 0,027; adalimumab 0,8 mg/kg jämfört med MTX

<sup>c</sup> P= 0,083; adalimumab 0,8 mg/kg jämfört med MTX

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

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

#### *Ungdomar med hidradenitis suppurativa*

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

### *Pediatrika patienter med Crohns sjukdom*

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

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

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

| <b>Tabell 23</b><br><b>Underhållsbehandling</b> |                      |                      |
|-------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| <b>Patient vikt</b>                             | <b>Lågdos</b>        | <b>Standard dos</b>  |
| < 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.

| <b>Tabell 24</b><br><b>Pediatrik CD studie</b><br><b>PCDAI Klinisk remission och svar</b> |                                                               |                                                          |                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------|
|                                                                                           | <b>Standarddos<br/>40/20 mg<br/>varannan vecka<br/>N = 93</b> | <b>Lågdos<br/>20/10 mg<br/>varannan vecka<br/>N = 95</b> | <b>P-värde*</b> |
| <b>Vecka 26</b>                                                                           |                                                               |                                                          |                 |
| Klinisk remission                                                                         | 38,7%                                                         | 28,4%                                                    | 0,075           |
| Kliniskt svar                                                                             | 59,1%                                                         | 48,4%                                                    | 0,073           |
| <b>Vecka 52</b>                                                                           |                                                               |                                                          |                 |
| Klinisk remission                                                                         | 33,3%                                                         | 23,2%                                                    | 0,100           |
| Kliniskt svar                                                                             | 41,9%                                                         | 28,4%                                                    | 0,038           |

\* p-värde för standarddos vs med lågdos.

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

<sup>1</sup> p-värde för standarddos jämfört med lågdos.

<sup>2</sup> Immunosupprimerande behandling kunde endast avbrytas vid eller efter vecka 26 av prövaren om patienten ej nådde kriteriet för klinisk respons.

<sup>3</sup> 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 kroppsmasseindex och längdtillväxt observerades för båda behandlingsgrupperna.

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

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

#### *Pediatrika patienter med ulcerös kolit*

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

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

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

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

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

### Effektresultat

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

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

**Tabell 26: Klinisk remission enligt PMS vid 8 veckor**

|                   | <b>Adalimumab<sup>a</sup><br/>Maximalt 160 mg<br/>vecka 0/placebo vecka 1<br/>N = 30</b> | <b>Adalimumab<sup>b, c</sup><br/>Maximalt 160 mg vecka 0 och<br/>vecka 1<br/>N = 47</b> |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Klinisk remission | 13/30 (43,3%)                                                                            | 28/47 (59,6%)                                                                           |

<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1 och adalimumab 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2

<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2

<sup>c</sup> Inte inkluderat en öppen induktionsdos av adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2

Obs 1: Båda induktionsgrupperna fick 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) vecka 4 och vecka 6

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

Vid vecka 52 bedömdes klinisk remission enligt FMS hos vecka 8-responders, kliniskt svar enligt FMS (definierat som en minskning av "Mayo score"  $\geq$  3 poäng och  $\geq$  30 % från baslinjen) hos vecka 8-responders, slemhinne-läkning (definierat som "Mayo subscore" för endoskopi  $\leq$  1) hos vecka 8-responders, klinisk remission enligt FMS hos vecka 8-remittenter, och andelen patienter med kortikosteroidfri remission enligt FMS hos vecka 8-responders hos patienter som fick adalimumab vid de dubbelblinda maximala underhållsdoserna på 40 mg varannan vecka (0,6 mg/kg) och maximalt 40 mg varje vecka (0,6 mg/kg) (tabell 27).

**Tabell 27: Effektresultat vid 52 veckor**

|                                              | <b>Adalimumab<sup>a</sup><br/>Maximalt 40 mg varannan<br/>vecka<br/>N = 31</b> | <b>Adalimumab<sup>b</sup><br/>Maximalt 40 mg varje<br/>vecka<br/>N = 31</b> |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 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%)                                                               |
| Slemhinne-läkning 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 PMSresponders <sup>c</sup> | 4/13 (30,8%) | 5/16 (31,3%)  |

<sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka

<sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka

<sup>c</sup> 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  $\geq 20$  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                                                                                  |                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                           | <b>Adalimumab<sup>a</sup><br/>Maximalt 160 mg<br/>vecka 0/placebo vecka 1<br/>N = 30</b> | <b>Adalimumab<sup>b,c</sup><br/>Maximalt 160 mg<br/>vecka 0 och vecka 1<br/>N = 47</b> |
| 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                                                                                 |                                                                                        |
|                                                           | <b>Adalimumab<sup>d</sup><br/>Maximalt 40 mg varannan<br/>vecka<br/>N=31</b>             | <b>Adalimumab<sup>e</sup><br/>Maximalt 40 mg varje<br/>vecka<br/>N=31</b>              |
| 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%)                                                                          |

<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1 och adalimumab 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2

<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2

<sup>c</sup> Inte inkluderat en öppen induktionsdos av adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2

<sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka

<sup>e</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka

Obs 1: Båda induktionsgrupperna fick 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) vecka 4 och vecka 6

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

Obs 3: Patienter med saknade värden vecka 52 eller som randomiserades till att få återinduktions- eller underhållsbehandling ansågs vara icke-responders för vecka 52-endpoints

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

#### *Livskvalitet*

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

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

#### *Pediatrika patienter med uveit*

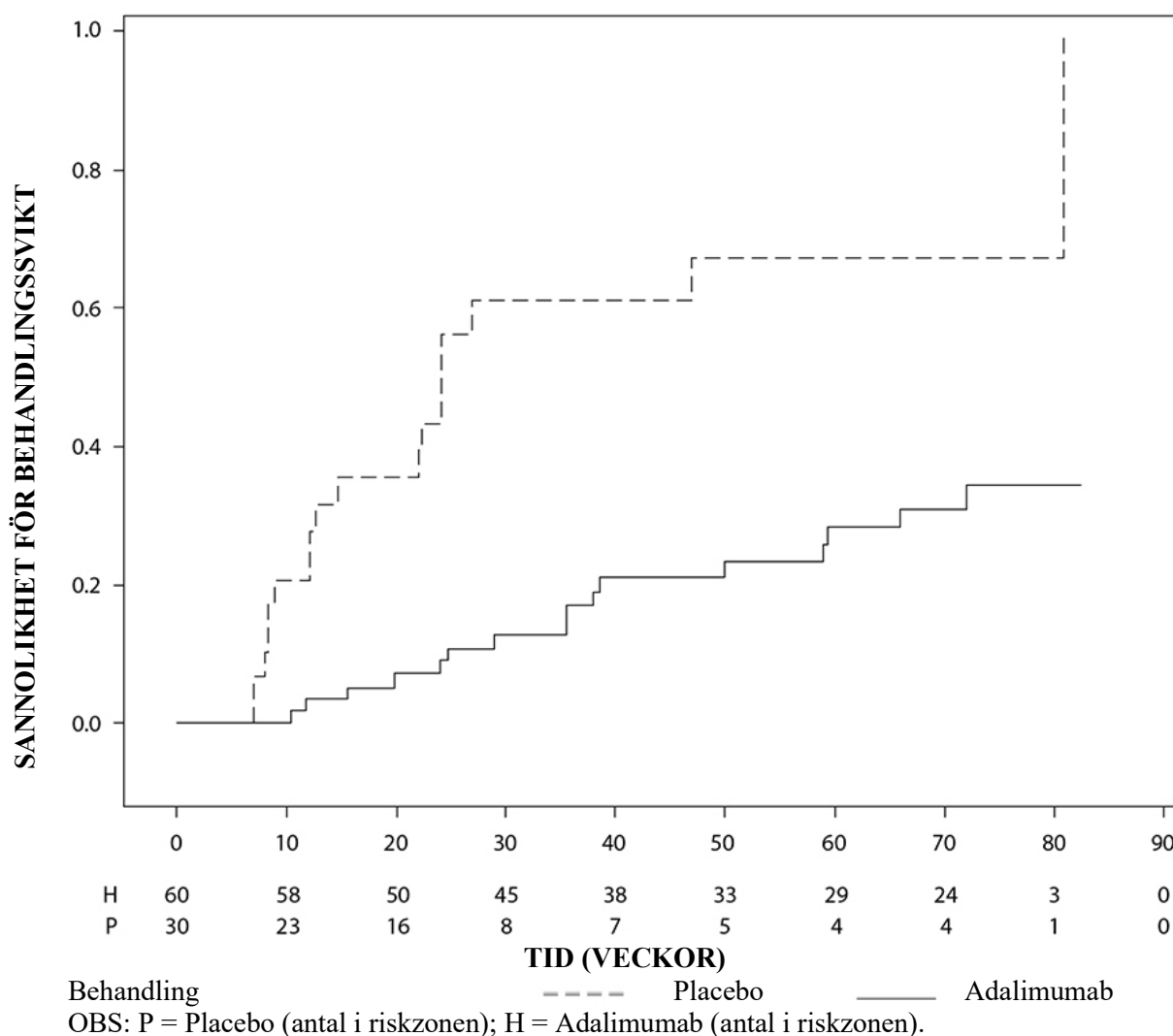
Adalimumabs säkerhet och effekt utvärderades i en randomiserad, dubbelmaskerad, kontrollerad studie med 90 pediatrika patienter från 2 till < 18 års ålder med aktiv JIA-associerad icke-infektiös främre uveit och som inte svarat på minst 12 veckors behandling med metotrexat. Patienterna fick antingen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

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

#### *Kliniskt svar*

Adalimumab fördröjde signifikant tiden till behandlingssvikt i jämförelse med placebo (se figur 2,  $P < 0,0001$  från log rank test). Mediantiden till behandlingssvikt var 24,1 veckor för patienter som behandlades med placebo, medan mediantiden till behandlingssvikt för patienter som behandlades med adalimumab inte gick att fastställa eftersom mindre än hälften av dessa patienter uppvisade behandlingssvikt. Adalimumab minskade signifikant risken för behandlingssvikt med 75 % jämfört med placebo, vilket framgår av hazardkvoten ( $HR = 0,25$  [95 % CI: 0,12; 0,49]).

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



## 5.2 Farmakokinetiska uppgifter

### Absorption och distribution

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

Efter administrering av  $24 \text{ mg/m}^2$  (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  $8,8 \pm 6,6 \text{ µg/ml}$  (värden uppmättes vid vecka 24). Vid samtidig behandling med metotrexat var medelvärdet  $11,8 \pm 4,3 \text{ µg/ml}$ .

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

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

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

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

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

#### Exponerings-responsförhållande hos pediatrika patienter

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

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

#### Vuxna

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

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

Hos vuxna patienter med psoriasis var medelvärde 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 adalimumab vid vecka 0 följt av 80 mg vecka 2 dalkoncentrationer av adalimumab på ungefär 7 till 8 µg/ml vid vecka 2 och vecka 4. Medelvärde för dalkoncentrationen vid steady state vid vecka 12 till vecka 36 var ungefär 8 till 10 µg/ml vid behandling med adalimumab 40 mg varje vecka.

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

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

Hos vuxna patienter med uveit gav en startdos 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 pediatrika patienter  $\geq 40$  kg med CD och UC).

### Eliminering

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

### Nedsatt njur- eller leverfunktion

Adalimumab har inte studerats hos denna patientpopulation.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

En embryo-fetal utvecklingstoxicitets-/perinatal utvecklingsstudie har utförts på cynomologusapor 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**

Natriumdivätefosfatdihydrat  
Dinatriumfosfatdihydrat  
Mannitol  
Natriumklorid  
Citronsyramonohydrat  
Natriumcitrat  
Polysorbat 80  
Natriumhydroxid (för pH-justering)  
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 (2 °C – 8 °C). Får ej frysas. Förvaras i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

Idacio 40 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning för pediatrik användning kan förvaras vid temperaturer upp till högst 25 °C under en period av upp till 28 dagar. Injektionsflaskan måste skyddas mot ljus och kasseras om den inte används inom 28-dagarsperioden.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Idacio 40 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning för pediatrik användning i injektionsflaska för engångsbruk

0,8 ml lösning i injektionsflaska (typ I glas med en gummipropp (syntetiskt gummi) och aluminiumlock.

Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska, 1 steril injektionsspruta, 1 steril nål, 1 adapter för injektionsflaska och 2 spritsuddar.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Fresenius Kabi GmbH  
Else-Kröner-Straße 1  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1356/001

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 31 juli 2019

Datum för förnyat godkännande:

**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 SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL**

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

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

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstraße 36,  
8055 Graz  
Österrike

Merck Serono S.A.  
Succursale de Corsier-sur-Vevey  
Chemin du Fenil  
Zone Industrielle B  
1804 Corsier-sur-Vevey  
Schweiz

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverknings-sats

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstraße 36,  
8055 Graz  
Österrike

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

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

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

- **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

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

Innan lansering av Idacio i varje medlemsstat måste innehavaren av marknadsföringstillståndet komma överens med den nationella behöriga myndigheten om innehållet i och formatet på utbildningsprogrammet, inklusive mediet för kommunikation, distributionssätt och alla övriga aspekter av programmet.

Innehavaren av marknadsföringstillståndet ska säkerställa att i varje medlemsstat som Idacio marknadsförs så ska sjukvårdspersonal som förväntas förskriva Idacio förse med följande utbildningspaket:

- Utbildningsmaterial för läkare
- Patientinformationspaket

Utbildningsmaterialet för läkare ska innehålla:

- Produktresumén
- Guide för sjukvårdspersonal
- Patientkort

Guiden för sjukvårdspersonal ska innehålla följande huvudområden:

- Relevant information om säkerhetsriskerna rörande allvarliga infektioner, sepsis, tuberkulos och opportunistiska infektioner; akut hjärtsvikt; demyeliniserande sjukdomar; maligniteter som ska beröras i de ytterligare riskminimeringsåtgärderna (t.ex. allvarlighet, svårighetsgrad, frekvens, tid till insjuknande, reversibilitet av biverkningen om tillämpligt)

Patientkortet ska innehålla följande huvudinformation:

- Ett varningsmeddelande till all sjukvårdspersonal som vid någon tidpunkt behandlar patienten, inklusive vid akuta händelser, att patienten använder Idacio.
- Att behandling med Idacio kan öka risken för allvarliga infektioner, sepsis, tuberkulos och opportunistiska infektioner; akut hjärtsvikt; demyeliniserande sjukdomar; maligniteter.
- Tecken eller symptom på säkerhetsrisken och när kontakt ska sökas med sjukvårdspersonal
- Kontaktinformation till förskrivaren

Patientinformationspaketet ska innehålla:

- Bipacksedeln

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

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

Idacio 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**

Hjälpämnen: natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, mannitol, natriumklorid, citronsyramonohydrat, natriumcitrat, polysorbat 80, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning

2 förfyllda sprutor

2 spritsuddar

6 förfyllda sprutor

6 spritsuddar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

Endast för engångsbruk.

Öppnas här

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.  
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)**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1356/002  
EU/1/19/1356/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

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

Idacio 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:

|                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR</b><br><b>SPRUTA/ETIKETT</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>1. LÄKEMEDLETS NAMN</b> |
|----------------------------|

Idacio 40 mg injektion  
adalimumab  
s.c.

|                               |
|-------------------------------|
| <b>2. ADMINISTRERINGSSÄTT</b> |
|-------------------------------|

|                        |
|------------------------|
| <b>3. UTGÅNGSDATUM</b> |
|------------------------|

EXP

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. BATCHNUMMER</b> |
|-----------------------|

Lot

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET</b> |
|--------------------------------------------------------|

0,8 ml

|                  |
|------------------|
| <b>6. ÖVRIGT</b> |
|------------------|

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

Idacio 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**

Hjälpämnen: natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, mannitol, natriumklorid, citronsyramonohydrat, natriumcitrat, polysorbat 80, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning  
2 förfyllda injektionspennor  
2 spritsuddar  
6 förfyllda injektionspennor  
6 spritsuddar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning  
Endast för engångsbruk.

Öppnas här

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

**8. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.  
Läs bipacksedel för alternativa förvaringsanvisningar.

Förvara den förfyllda injektionspennan 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)**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1356/003  
EU/1/19/1356/005

**13. BATCHNUMMER**

Lot

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

Idacio 40 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGVÄG**

Idacio 40 mg injektion  
adalimumab  
s.c.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

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

0,8 ml

**6. ÖVRIGT**

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

Idacio 40 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning för pediatrik användning  
adalimumab

**2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)**

En 0,8 ml injektionsflaska innehåller 40 mg adalimumab.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, mannitol, natriumklorid, citronsyramonohydrat, natriumcitrat, polysorbat 80, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

1 steril injektionsspruta

1 steril nål

1 adapter till injektionsflaska

2 spritsuddar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

Varje artikel är endast för engångsbruk

Öppnas här

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1356/001

**13. BATCH NUMMER**

Lot

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

Idacio 40 mg/0,8 ml

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN**  
**ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKAN**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Idacio 40 mg/0,8 ml injektion  
adalimumab  
s.c.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

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

0,8 ml = 40 mg

**6. ÖVRIGT**

Endast för engångsbruk

## **B. BIPACKSEDEL**

**Idacio 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.
- Läkaren kommer även ge dig ett patientkort, som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om före Idacio ges till dig och under behandling med Idacio. Behåll detta patientkort under behandlingen och i fyra månader efter din (eller ditt barns) sista injektion.
- 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 Idacio är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Idacio
3. Hur du använder Idacio
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Idacio ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

**1. Vad Idacio är och vad det används för**

Idacio innehåller den aktiva substansen adalimumab, ett läkemedel som påverkar kroppens immunförsvar.

Idacio är avsett för behandling av följande inflammatoriska sjukdomar:

- 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 ryggradens leder),
- 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 Idacio, adalimumab, är en monoklonal antikropp. Monoklonala antikroppar är proteiner som fäster vid ett specifikt mål i kroppen.

Målet för adalimumab är ett annat protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNF $\alpha$ ), som finns i förhöjda nivåer vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan. Genom att binda till TNF $\alpha$ , blockerar Idacio dess effekt och minskar inflammationen vid dessa sjukdomar.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Idacio 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 dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt bra kan läkaren sätta in Idacio för att behandla din reumatoid artrit.

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

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

Idacio används vanligen tillsammans med metotrexat, om läkaren anser att metotrexat är olämpligt kan Idacio ges ensamt.

### Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit är inflammatoriska sjukdomar i lederna som vanligtvis uppkommer första gången i barndomen.

Idacio används för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos barn och ungdomar 2 – 17 år och entesitrelaterad artrit hos barn och ungdomar 6 – 17 år. Patienten kan först få andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt bra så kommer patienten att få Idacio för att behandla sin 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.

Idacio används för att behandla dessa sjukdomar hos vuxna. Om du har ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit så kommer du först att få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt bra så kommer du att få Idacio för att minska tecken och symtom på din sjukdom.

### Psoriasisartrit

Psoriasisartrit är en inflammatorisk ledsjukdom som beror på sjukdomen psoriasis.

Idacio används för att behandla psoriasisartrit hos vuxna. Idacio kan bromsa skadan på brosk och ben i leden orsakad av sjukdomen och förbättra den fysiska funktionen.

### Plackpsoriasis hos vuxna och barn

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

Idacio används för att behandla måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna. Idacio används också för att behandla svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar 4 – 17 år där behandling direkt på huden och UV-ljusbehandling inte har fungerat eller inte är lämpligt.

### Hidradenitis suppurativa hos vuxna och ungdomar

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

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

### Crohns sjukdom hos vuxna och barn

Crohns sjukdom är en inflammatorisk tarmsjukdom.

Idacio 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 Idacio för att minska tecken och symptom på din Crohns sjukdom.

### Ulcerös kolit hos vuxna och barn

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen.

Idacio 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 fungerar tillräckligt bra så kommer du att få Idacio för att minska tecken och symptom från din sjukdom.

### Uveit utan infektion hos vuxna och barn

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

Idacio används för att behandla

- vuxna med uveit utan infektion där inflammationen påverkar bakre delen av ögat,
- barn från 2 års ålder med kronisk uveit utan infektion där inflammationen påverkar främre delen av ögat.

## **2. Vad du behöver veta innan du använder Idacio**

### **Använd inte Idacio**

- Om du är allergisk mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du har en allvarlig infektion, inklusive tuberkulos, sepsis (blodförgiftning) eller andra opportunistiska infektioner (ovanliga infektioner som kan uppstå vid nedsatt immunförsvar). Det är viktigt att du talar om för läkaren om du har symptom på infektioner, t.ex. feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem (se ”Varningar och försiktighet”).
- Om du har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att berätta för läkaren om du har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma (se ”Varningar och försiktighet”).

## Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Idacio.

### Allergisk reaktion

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

### Infektion

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

### Tuberkulos

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

### Resa/återkommande infektion

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

### Hepatit B-virus

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

### Ålder över 65 år

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

trötthetskänsla eller tandbesvär.

### Operation eller tandingrepp

- Om du snart ska genomgå en operation eller ett tandingrepp, informera läkaren om att du tar Idacio. Läkaren kan råda dig att tillfälligt sluta använda Idacio.

### Demyelinerande sjukdom

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

### Vaccin

- Vissa vacciner innehåller levande men försvagade bakterier eller virus och ska inte ges under behandling med Idacio eftersom det kan orsaka infektioner. Kontrollera med läkaren innan du vaccineras. Det rekommenderas att barn, om möjligt, får alla vaccin som de ska ha enligt riktlinjerna för deras ålder, innan behandlingen påbörjas. Om du behandlas med Idacio under en graviditet, så kan ditt nyfödda barn ha en ökad risk för att få en infektion i upp till cirka 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 Idacio under din graviditet så att de kan bestämma när ditt nyfödda barn ska vaccineras.

### Hjärtsvikt

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

### Feber, blåmärken, blödningar eller blekhet

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

### Cancer

- Mycket sällsynta fall av vissa cancertyper har förekommit hos barn och vuxna som behandlas med adalimumab eller andra TNF $\alpha$ -blockerare. Patienter med svårare reumatoid artrit som har haft sjukdomen under längre tid kan ha en förhöjd risk att utveckla lymfom och leukemi (cancer som påverkar blodkropparna och benmärg). Om du behandlas med Idacio så kan risken för att utveckla lymfom, leukemi eller annan cancertyp öka. Vid sällsynta tillfällen har en specifik och allvarlig typ av lymfom observerats hos patienter som använder adalimumab. Vissa av dessa patienter behandlades också med läkemedlen azatioprin eller merkaptopurin. Berätta för läkaren om du tar azatioprin eller merkaptopurin tillsammans med Idacio.
- Även fall av icke-melanom hudcancer har förekommit hos patienter som behandlas med adalimumab. Om nya områden av skadad hud uppstår under eller efter behandling, eller om befintliga märken eller områden med skadad hud ändrar utseende, berätta detta för läkaren.
- 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 $\alpha$ -blockerare. Om du har KOL eller är storrökare ska du diskutera med läkaren huruvida det är lämpligt att behandla dig med TNF $\alpha$ -blockerare.

- I sällsynta fall kan behandling med Idacio ge ett lupusliknande syndrom. Kontakta läkaren 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 Idacio börjar användas.
- Ge inte Idacio till barn under 2 år med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit.
- Använd inte 40 mg förfylld spruta eller 40 mg förfylld injektionspenna om andra doser än 40 mg rekommenderas.

### **Andra läkemedel och Idacio**

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

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

Du ska inte använda Idacio tillsammans med läkemedel som innehåller de aktiva substanserna anakinra eller abatacept på grund av den ökade risken för allvarliga infektioner. Kombinationen av adalimumab liksom andra TNF-antagonister och anakinra eller abatacept rekommenderas inte eftersom det kan öka risken för infektioner, inklusive allvarliga infektioner och andra eventuella farmakologiska interaktioner. Om du har frågor kontakta läkaren.

### **Graviditet och amning**

Om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Du rekommenderas att undvika att bli gravid och måste använda adekvat preventivmetod när du använder Idacio och i minst 5 månader efter den sista injektionen med Idacio. Om du blir gravid, kontakta läkare.

Idacio ska endast användas under graviditet om det behövs.

Enligt en graviditetsstudie fanns ingen ökad risk för fosterskador när mamman hade fått adalimumab under graviditeten jämfört med mammor med samma sjukdom som inte använt adalimumab.

Idacio kan användas under amning.

Om du får Idacio 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 adalimumabo under din graviditet innan ditt nyfödda barn ska vaccineras. (För mer information se avsnittet Vaccin).

### **Körförmåga och användning av maskiner**

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

### **Idacio innehåller natrium**

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

### 3. Hur du använder Idacio

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

Idacio injiceras under huden (subkutan användning). Patienter som behöver en lägre dos än 40 mg bör använda förpackningstypen Idacio 40 mg injektionsflaska.

De rekommenderade doserna av Idacio för varje godkänt användningsområde visas i tabellen nedan.

| <b>Reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit,</b> |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ålder eller kroppsvikt</b>                                                                                                                     | <b>Hur mycket och hur ofta ska det tas?</b> | <b>Observera</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Vuxna                                                                                                                                             | 40 mg varannan vecka                        | Vid reumatoid artrit används metotrexat tillsammans med Idacio. Om läkaren beslutar att metotrexat inte är lämpligt kan Idacio användas ensamt.<br><br>Om du har reumatoid artrit och du inte får metotrexat tillsammans med Idacio så kan läkaren besluta att ge dig 40 mg adalimumab varje vecka eller 80 mg varannan vecka. |

| <b>Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit</b>                         |                                             |                  |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------|
| <b>Ålder eller kroppsvikt</b>                                          | <b>Hur mycket och hur ofta ska det tas?</b> | <b>Observera</b> |
| Barn, ungdomar och vuxna från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer    | 40 mg varannan vecka                        | Ej tillämbart    |
| Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger från 10 kg upp till 30 kg | 20 mg varannan vecka                        | Ej tillämbart    |

| <b>Entesitrelaterad artrit</b>                                         |                                             |                  |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------|
| <b>Ålder eller kroppsvikt</b>                                          | <b>Hur mycket och hur ofta ska det tas?</b> | <b>Observera</b> |
| Barn, ungdomar och vuxna från 6 års ålder som väger 30 kg eller mer    | 40 mg varannan vecka                        | Ej tillämbart    |
| Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger från 15 kg upp till 30 kg | 20 mg varannan vecka.                       | Ej tillämbart    |

| <b>Plackpsoriasis</b>                                         |                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ålder eller kroppsvikt</b>                                 | <b>Hur mycket och hur ofta skadet tas?</b>                                                                                                                                                                                          | <b>Observera</b>                                                                                                          |
| Vuxna                                                         | <p>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.</p> <p>Du ska fortsätta injicera Idacio så länge som läkaren ordinerar detta.</p> | Om denna dos inte fungerar tillräckligt bra kan läkaren öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. |
| Barn och ungdomar 4–17 år som väger 30 kg eller mer           | <p>Startdos på 40 mg, följt av 40 mg en vecka senare.</p> <p>Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.</p>                                                                                                                | Ej tillämpligt                                                                                                            |
| Barn och ungdomar 4–17 år som väger från 15 kg upp till 30 kg | <p>Startdos på 20 mg, följt av 20 mg en vecka senare.</p> <p>Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.</p>                                                                                                                | Ej tillämpligt                                                                                                            |

| <b>Hidradenitis suppurativa</b>             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ålder eller kroppsvikt</b>               | <b>Hur mycket och hur ofta ska Idacio tas?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Observera</b>                                                                                                                                                                                                                        |
| Vuxna                                       | Startdos på 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare. Efter ytterligare två veckor fortsätter behandlingen med en dosering på 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka, enligt läkarens ordination. | Det rekommenderas att du använder en bakteriedödande lösning dagligen på de områden som är påverkade.                                                                                                                                   |
| Ungdomar 12–17 år som väger 30 kg eller mer | Startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg varannan vecka med start en vecka senare.                                                                                                                                                                                                                              | <p>Om denna dos inte fungerar tillräckligt bra kan läkaren öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.</p> <p>Det rekommenderas att du dagligen använder en bakteriedödande lösning på de påverkade områdena.</p> |

| <b>Crohns sjukdom</b>                                               |                                                            |                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ålder eller kroppsvikt</b>                                       | <b>Hur mycket och hur ofta ska det tas?</b>                | <b>Observera</b>                                                                        |
| Barn, ungdomar och vuxna från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer | Startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) | Om denna dos inte fungerar tillräckligt bra kan läkaren öka doseringen till 40 mg varje |

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     | <p>dag) följt av 40 mg två veckor senare.</p> <p>Om ett snabbare svar krävs, kan läkaren ge dig en startdos på 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller 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.</p> <p>Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.</p> | vecka eller 80 mg varannan vecka.                                                              |
| Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg | <p>Startdos på 40 mg följt av 20 mg två veckor senare.</p> <p>Om ett snabbare svar krävs så kan läkaren förskriva en startdos av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg två veckor senare.</p> <p>Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka</p>                                                                                        | Om denna dos inte fungerar tillräckligt bra kan läkaren öka doseringen till 20 mg varje vecka. |

| <b>Ulcerös kolit</b>                                |                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ålder eller kroppsvikt</b>                       | <b>Hur mycket och hur ofta ska det tas?</b>                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Observera</b>                                                                                                          |
| Vuxna                                               | <p>Startdos 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.</p> <p>Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.</p>       | Om denna dos inte fungerar tillräckligt bra kan läkaren öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. |
| Barn och ungdomar 6–17 år som väger 40 kg eller mer | <p>Startdos 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller som 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.</p> <p>Därefter är den vanliga dosen 80 mg varannan vecka.</p> | Patienter som fyller 18 år medan de står på 80 mg varannan vecka ska fortsätta med sin ordinerade dos.                    |
| Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg | <p>Startdos 80 mg (som två 40 mg injektioner samma dag) initialt, följt av 40 mg (som en 40 mg injektion) två veckor senare.</p>                                                                                                                                              | Patienter som fyller 18 år medan de står på 40 mg varannan vecka ska fortsätta med sin ordinerade dos.                    |

|  |                                                     |  |
|--|-----------------------------------------------------|--|
|  | Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka. |  |
|--|-----------------------------------------------------|--|

| <b>Uveit utan infektion</b>                                  |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ålder eller kroppsvikt</b>                                | <b>Hur mycket och hur ofta ska det tas?</b>                                                                                                                                                      | <b>Observera</b>                                                                                                                                                   |
| Vuxna                                                        | Startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen.<br><br>Du ska fortsätta injicera Idacio så länge som läkaren ordinerar detta. | Kortikosteroider, eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet kan fortsätta att tas under behandling med Idacio. Idacio kan även ges ensamt.                  |
| 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 start av den vanliga dosen.<br>Idacio rekommenderas att användas tillsammans med metotrexat        |
| Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer | 40 mg varannan vecka                                                                                                                                                                             | Läkaren kan också ordinera en startdos på 80 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen.<br>Idacio rekommenderas att användas tillsammans med metotrexat. |

### **Hur Idacio ges**

Idacio ges via en injektion under huden (via subkutan injektion).

Detaljerade instruktioner om hur Idacio injiceras finns i avsnitt 7 ”Bruksanvisning”.

### **Om du har använt mer Idacio än du borde**

Om du av misstag råkar injicera Idacio oftare än du borde, kontakta läkaren eller apotekspersonal och förklara att du har tagit för mycket. Ta alltid med dig ytterkartongen, även om den är tom.

### **Om du har glömt att använda Idacio**

Om du glömmer bort att ge dig själv en injektion, ska du ta en dos av Idacio 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 Idacio**

Beslutet att sluta använda Idacio ska diskuteras med läkaren. 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 4 månader eller senare efter den sista Idacio-injektionen.

**Sök akut läkarvård** om du märker något av följande tecken på allergisk reaktion eller hjärtsvikt:

- allvarliga utslag, nässelutslag;
- svullet ansikte, svullna händer, fötter;
- ansträngd andning, svårt att svälja;
- andnöd vid ansträngning eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar.

**Berätta för läkaren så fort som möjligt** om du märker något av det följande:

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

Följande biverkningar har observerats vid användning av adalimumab.

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

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

**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 säsongssallergi);
- uttorkning;
- humörsvängningar (inklusive depression);
- oro;
- problem att sova;
- känselstörningar såsom stickningar, myrkrypningar eller domning;
- migrän;
- symtom på nervrotskompression (inklusive smärta i korsryggen och bensmärta);
- synstörningar;
- ögoninflammation;
- inflammation i ögonlocket och ögonsvullnad;
- yrsel (känsla av att rummet snurrar);
- känsla av att hjärtat slår snabbt;

- högt blodtryck;
- rodnad;
- blödning (blodansamling, svullnad av koagulerat blod);
- hosta;
- astma;
- andfåddhet;
- blödning i magtarmkanalen;
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppblåsthet, halsbränna);
- magsyre-reflux;
- 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 i kroppen som gör att den påverkade vävnaden svullnar);
- feber;
- sänkt antal blodplättar vilket ökar risken för blödning eller blåmärken;
- försämrad läkning.

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

- ovanliga 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; inklusive cancer som påverkar lymfsystemet (lymfom) och melanom (en typ av hudcancer);
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (vanligen som sjukdomen sarkoidos);
- vaskulit (inflammation i blodkärlen);
- skakningar;
- neuropati (nervsjukdom);
- stroke;
- dubbelseende;
- 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 bröstorg);
- inflammation i bukspottkörteln som orsakar svår smärta i buken och ryggen;
- svårighet att svälja;
- ansiktsödem (svullnad);

- gallblåseinflammation, gallstenar;
- fettlever (fettansamling i levercellerna);
- nattliga svettningar;
- ärr;
- onormalt muskelsönderfall;
- systemisk lupus erythomatosus (en autoimmun sjukdom med 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;
- nervrubbing (såsom inflammation i synnerven till ögat och Guillain-Barré syndrom, en sjukdom som kan orsaka muskelsvaghet, känselrubbingar, stickningar i armar och överkropp);
- hjärtat slutar pumpa;
- lungfibros (ärrbildning i lungan);
- intestinal perforation (hål på tarmen);
- hepatit (leverinflammation);
- reaktivering av hepatit B-infektion;
- autoimmun hepatit (leverinflammation orsakad av kroppens eget immunsystem);
- kutan vaskulit (inflammation av blodkärlen i huden);
- Stevens-Johnson syndrom (livshotande tillstånd med influensasymtom och hudutslag);
- ansiktsödem (svullnad) associerad med allergiska reaktioner;
- erytema multiforme (inflammatoriska hudutslag);
- lupus-liknande syndrom;
- angioödem (lokal svullnad av huden);
- lichenoida hudreaktioner (kliande röd-lila hudutslag).

**Har rapporterats** (förekommer hos ett okänt antal användare)

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

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

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

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

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

- höga blodvärden för vita blodceller;
- låga blodvärden för blodplättar;
- förhöjd urinsyra i blodet;
- avvikande blodvärden för natrium;

- låga blodvärden för kalcium;
- låga blodvärden för fosfat;
- högt blodsocker;
- höga blodvärden för laktatdehydrogenas;
- autoantikroppar 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 Idacio ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

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

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Alternativ förvaring:

Vid behov (till exempel om du reser), så kan Idacio förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) upp till högst 28 dagar – säkerställ att den skyddas från ljus.

Då den tas ur kylskåpet för förvaring i rumstemperatur, **måste den förfyllda sprutan användas inom 28 dagar eller kasseras**, även om den senare stoppas tillbaka i kylskåpet.

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

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

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är adalimumab. Varje förfylld spruta innehåller 40 mg av adalimumab i 0,8 ml lösning.
- De övriga innehållsämnen är natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, mannitol, natriumklorid, citronsyramonohydrat, natriumcitrat, polysorbat 80, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Idacio 40 mg injektionsvätska (injektion) i förfylld spruta kommer som en steril 0,8 ml klar, färglös lösning med 40 mg adalimumab.

Idacio förfylld spruta är en glasspruta med nålskydd och fingerflänsar. Varje förpackning innehåller 2 eller 6 förfyllda sprutor och 2 eller 6 spritsuddar.

Idacio finns tillgänglig som injektionsflaska, förfylld spruta och som förfylld injektionspenna.

#### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Tyskland

#### **Tillverkare**

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstraße 36,  
8055 Graz  
Österrike

#### **Denna bipacksedel ändrades senast**

#### **Andra källor för information**

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

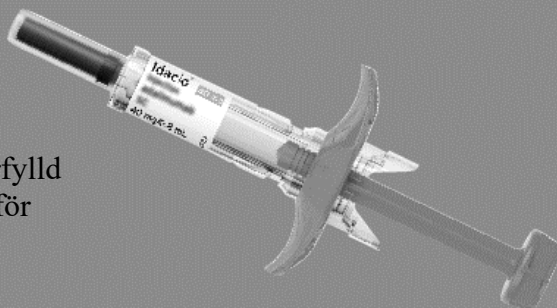
#### **7. Bruksanvisning**

Var noga med att du läser, förstår och följer dessa bruksanvisningar innan du injicerar Idacio. Din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska ska visa dig hur du förbereder och injicerar Idacio noggrant med den förfyllda sprutan innan du använder den för första gången. Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har några frågor.

## 7. Bruksanvisning

# Idacio<sup>®</sup>

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 40 mg (adalimumab) för subkutan injektion



Obs. Bilderna är enbart tänkt som illustration.

Läs hela denna bruksanvisning noggrant innan du använder Idacio förfylld spruta.

### Viktig information

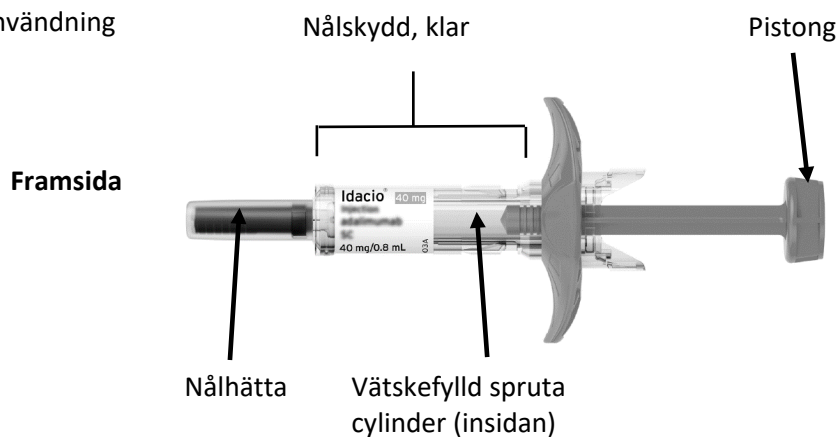
- Använd endast Idacio förfylld spruta om sjukvårdspersonal har lärt dig hur du ska använda den på rätt sätt.
- Idacio är en förfylld spruta endast avsedd för engångsbruk.
- Idacio förfylld spruta har ett genomskinligt nålskydd som omsluter nålen efter genomförd injektion.
- Barn yngre än 12 år får inte injicera sig själva. Injektion måste utföras av en vuxen som har instruerats i hur man ska göra.
- Förvara Idacio förfylld spruta och avfallsbehållaren för vassa föremål utom syn- och räckhåll för barn.
- **Får inte** omskakas. Omskakning kan skada den förfyllda sprutan och läkemedlet.
- **Använd inte** Idacio förfylld spruta om vätskan är grumlig eller missfärgad eller om den innehåller partiklar eller flagor. Vätskan ska vara klar och färglös.
- **Försök inte** aktivera det genomskinliga nålskyddet före injektion.
- **Stick inte** in fingrarna i öppningen till det genomskinliga nålskyddet.
- **Använd inte** en Idacio förfylld spruta som varit nedfryst eller lämnats i direkt solljus.
- **Använd inte** Idacio förfylld spruta om den tappats eller skadats eftersom den förfyllda sprutan kan ha gått sönder, även om någon skada inte syns. Använd istället en ny förfylld spruta.

### Förvaringsanvisning

- Förvara den förfyllda sprutan i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
- Förvara den förfyllda sprutan i kylskåp mellan 2 °C och 8 °C.
- Vid behov, t.ex. vid resor, kan en enstaka förfylld spruta förvaras i rumstemperatur i upp till 28 dagar.

## Bli bekant med Idacio förfylld spruta

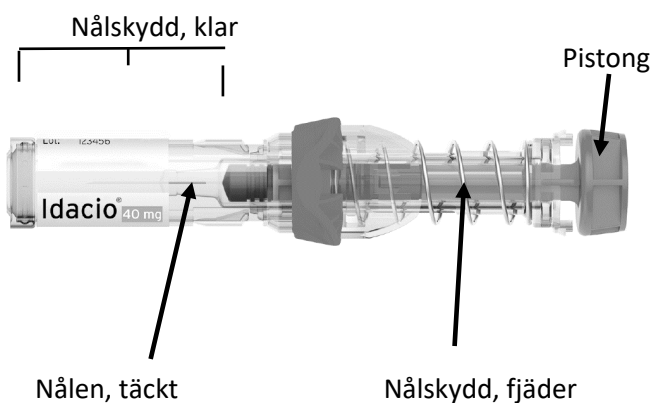
Före  
användning



**Baksida**



Efter  
användning



### Steg 1 Förbered injektionen

Varje kartong Idacio förfylld spruta innehåller två eller 6 sprutor.

**1.1** Gör i ordning en ren, plan yta, t.ex. ett bord eller en bänkskiva, på en plats med bra belysning.

**1.2** Du behöver även (Bild A):

- en spritsudd (finns i kartongen)
- en bomullstuss eller gasväv, och
- en avfallsbehållare för vassa föremål.

Öppna en avfallsbehållare för vassa föremål så den är färdig att användas.

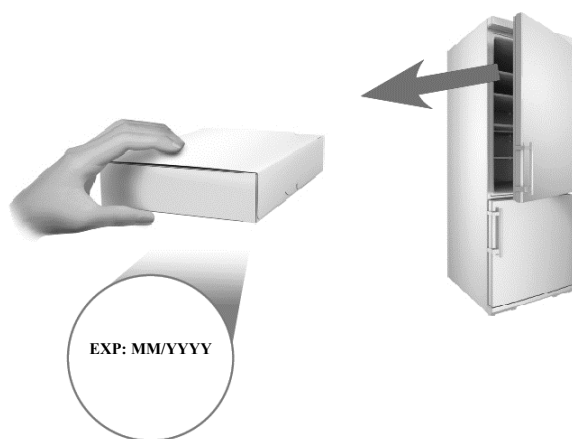


*Bild A*

**1.3** Ta fram kartongen från kylskåpet (Bild B).

**1.4** Kontrollera utgångsdatum på sidan av kartongen (Bild B).

**Varning: Använd inte** om utgångsdatum passerat.



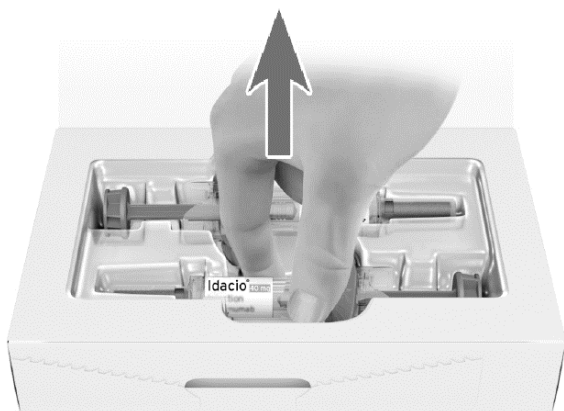
*Bild B*

**1.5 Försiktighetsåtgärd: Ta inte upp** sprutan genom att hålla i kolven eller nålhättan. Då kan sprutan skadas eller så kan det genomskinliga nålskyddet aktiveras.

Ta fram en spruta ur originalförpackningen:

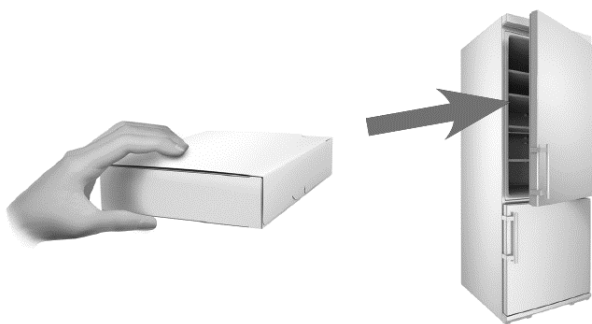
- placera två fingrar runt mitten på det genomskinliga nålskyddet
- lyft sprutan rakt upp ur förpackningen (Bild C).

Lägg den på en ren, plan yta.



*Bild C*

**1.6** Lägg tillbaka originalförpackningen med resten av sprutorna i kylskåpet (Bild D).  
Se förvaringsanvisning för information om hur oanvända sprutor ska förvaras.



*Bild D*

**1.7** Låt sprutan ligga i rumstemperatur under 30 minuter så läkemedlet värms upp. Injektion med kallt läkemedel kan göra ont. (Bild E).



*Bild E*

**Varning:** Värm inte upp sprutan på något annat sätt, såsom i mikrovågsugn, hett vatten eller i direkt solljus.

**Varning:** Ta inte av nålhättan under tiden sprutan når rumstemperatur.

## **Steg 2 Tvätta händerna**

**2.1** Tvätta händerna noggrant med tvål och vatten (Bild F) och torka dem.

**Varning:** Handskar ersätter inte behovet av att tvätta händerna.



*Bild F*

### Steg 3 Kontrollera förfyllda sprutan

#### 3.1 Kontrollera sprutan för att säkerställa att:

- Sprutan, det genomskinliga nålskyddet och nålhättan inte är trasiga eller skadade (Bild G).

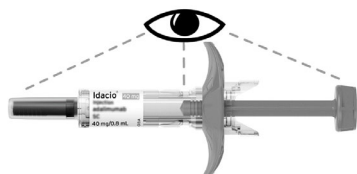


Bild G

- Nålhättan sitter säkert på plats (Bild H).

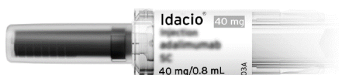


Bild H

- Nålskyddet inte har utvidgats (Bild I).

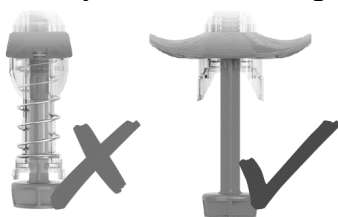


Bild I

**Varning: Använd inte** sprutan om den visar något tecken på skada.

Om sprutan är skadad, kasta den i avfallsbehållaren för vassa föremål riskavfall och kontakta sjukvårdspersonal eller apotekspersonal.

#### 3.2 Kontrollera vätskan för att säkerställa att:

- Vätskan är klar, färglös och partikelfri (Bild J).

**Varning: Använd inte** sprutan om vätskan innehåller partiklar, är grumlig, har färgats eller innehåller flakor.

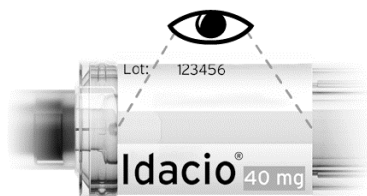


Bild J

### 3.3 Kontrollera etiketten för att säkerställa att:

- Det står Idacio på sprutan (Bild K).
- Sprutans utgångsdatum inte är passerat (Bild K).



Bild K

#### Varning: Använd inte sprutan om:

- Det inte står Idacio på sprutan.
- Sprutans utgångsdatum är passerat.

I så fall, kasta sprutan i avfallsbehållaren för vassa föremål och kontakta sjukvårdspersonal eller apotekspersonal.

### Steg 4 Välj injektionsställe

#### 4.1 Välj ett injektionsställe (Bild L) på:

- Lårens framsida.
- Buken (injicera minst 5 centimeter från naveln).

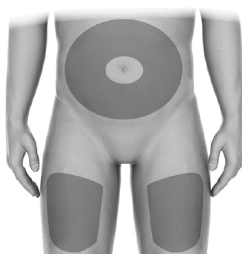


Bild L

#### 4.2 Välj ett annat injektionsställe (minst 2,5 centimeter från senast använda injektionsställe) för varje injektionstillfälle för att minska rodnad, irritation eller andra hudbesvär.

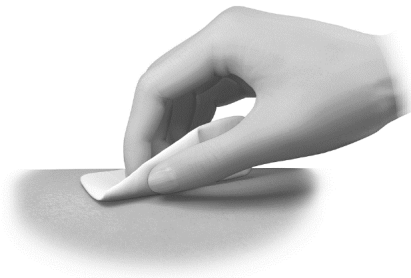
**Varning: Injicera inte** på ett område som är ömt, har blåmärken, är rött, hårt eller ett område med ärr eller hudbristningar.

**Varning:** Om du har psoriasis, **injicera inte** i skadad hud eller i något rött, tjockt, upphöjt eller fjälligt plack.

### Steg 5 Rengör injektionsstället

#### 5.1 Rengör injektionsstället med en spritsudd. (Bild M)

**Varning:** Blås **inte** på och rör **inte** vid injektionsstället efter rengöring.

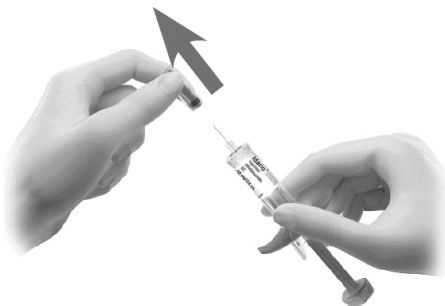


*Bild M*

## Steg 6 Ge injektionen

### 6.1 Ta av nålhättan

- Håll alltid sprutan i det genomskinliga nålskyddet.
- Håll sprutan upprätt och dra loss nålhättan rakt ut (Bild N).



*Bild N*

Det kan finnas vätskedroppar på nålspetsen.

- Kasta nålhättan.
- Varning: Rör inte nålen.**

### 6.2 Nyp huden

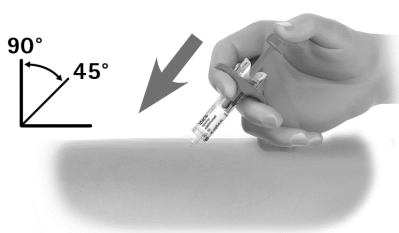
- Håll sprutan som en penna.
- Nyp försiktigt huden med den andra handen (utan att klämma) för att undvika injektion i en muskel (Bild O).



*Bild O*

### 6.3 Stick in nålen

- Tryck in nålen med en snabb, kort rörelse hela vägen ner i huden i en vinkel mellan 45° och 90° (Bild P).

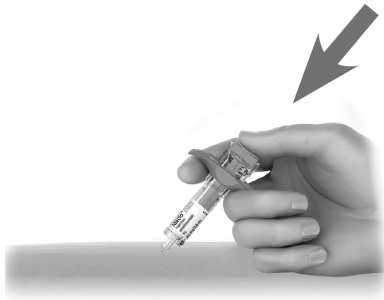


*Bild P*

- Sluta nypa huden efter att nålen stuckits in.

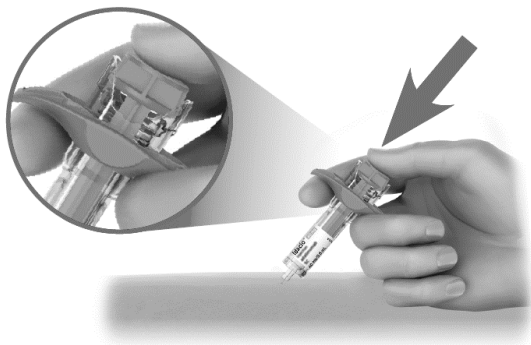
#### 6.4 Injicera

- Tryck försiktigt ner kolven hela vägen med tummen (Bild Q).



*Bild Q*

- Tryck till kolven en sista gång för att säkerställa att hela dosen blivit injicerad (Bild R).
- Håll sprutan stadigt utan att flytta den och i samma vinkel (Bild R).

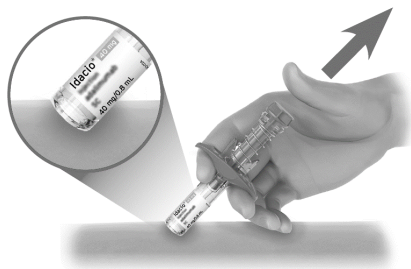


*Bild R*

**Dra inte** ut nålen från huden när kolven är helt intryckt.

Släpp långsamt upp tummen.

Då kommer nålen dras in i det genomskinliga nålskyddet och täckas över helt. (Bild S).



*Bild S*

**Varning:** Ring sjukvårdspersonal eller apotekspersonal om:

- Hela dosen inte injicerades
- Det genomskinliga nålskyddet inte aktiveras efter injektionen.

**Varning:** Återanvänd **inte** sprutan om endast en del av dosen injicerats.

**Försök inte** att sätta på nålhättan efteråt, eftersom det kan leda till stickskador.

**6.5** Om det finns blod eller vätska på injektionsstället, tryck försiktigt med en bomullstuss eller gasväv mot huden (Bild T).



*Bild T*

### **Steg 7 Kasta sprutan**

**7.1** Kasta den använda sprutan direkt efter användning i avfallsbehållaren för vassa föremål (Bild U).



*Bild U*

**Varning:** Förvara avfallsbehållaren för vassa föremål utom syn- och räckhåll för barn.

**Varning: Kasta inte** sprutan i hushållsavfallet.

Om du inte har en avfallsbehållare för vassa föremål, kan du använda en hushållsbehållare som:

- Är gjord av hårdplast;
- Kan förslutas med tätt, punkteringssäkert lock vilket skyddar vasst avfall från att falla ur,
- Står upprätt och stabilt under användning,
- Inte läcker och,
- Är tydligt märkt med en varning för farligt innehåll.

**7.2** När avfallsbehållaren för vassa föremål nästan är full, följ lokala riktlinjer för att kassera avfallsbehållaren för vassa föremål på rätt sätt.

**Återanvänd inte** din avfallsbehållare för vassa föremål.

### **Steg 8 Skriv ner din injektion**

**8.1** Som hjälp för att komma ihåg när och var du ska ta din nästa injektion, skriv ner injektionsdatum samt använda injektionsställen. (Bild V).



*Bild V*

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Idacio 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.
- Läkaren kommer även ge dig ett patientkort, som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om före Idacio ges till dig och under behandling med Idacio. Behåll detta patientkort under behandlingen och i fyra månader efter din (eller ditt barns) sista injektion.
- 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 Idacio är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Idacio
3. Hur du använder Idacio
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Idacio ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

#### **1. Vad Idacio är och vad det används för**

Idacio innehåller den aktiva substansen adalimumab, ett läkemedel som verkar på kroppens immunförsvar.

Idacio är avsett för behandling av följande inflammatoriska sjukdomar:

- 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 ryggradens leder),
- 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 Idacio, adalimumab, är en monoklonal antikropp. Monoklonala antikroppar är proteiner som fäster vid ett specifikt mål i kroppen.

Målet för adalimumab är ett annat protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNF $\alpha$ ), som finns i förhöjda nivåer vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan. Genom att binda till TNF $\alpha$ , blockerar Idacio dess effekt och minskar inflammationen vid dessa sjukdomar.

## Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Idacio 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 dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt bra kan läkaren sätta in Idacio för att behandla din reumatoid artrit.

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

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

Idacio används vanligen tillsammans med metotrexat, om läkaren anser att metotrexat är olämpligt, kan Idacio ges ensamt.

## Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit är inflammatoriska sjukdomar i lederna som vanligtvis uppkommer för första gången i barndomen.

Idacio används för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos barn och ungdomar 2 – 17 år och entesitrelaterad artrit hos barn och ungdomar 6 – 17 år.

Patienten kan först få andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt bra så kommer patienten att få Idacio för att behandla sin 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.

Idacio används för att behandla dessa sjukdomar hos vuxna. Om du har ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit så kommer du först att få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt så kommer du att få Idacio för att minska tecken och symtom på din sjukdom.

## Psoriasisartrit

Psoriasisartrit är en inflammatorisk ledsjukdom som beror på sjukdomen psoriasis.

Idacio används för att behandla psoriasisartrit hos vuxna. Idacio kan sig bromsa skadan på brosk och ben i leden orsakad av sjukdomen och förbättra den fysiska funktionen.

## Plackpsoriasis hos vuxna och barn

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

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

### Hidradenitis suppurativa hos vuxna och ungdomar

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

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

### Crohns sjukdom hos vuxna och barn

Crohns sjukdom är en inflammatorisk tarmsjukdom.

Idacio 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 Idacio för att minska tecken och symtom på din Crohns sjukdom.

### Ulcerös kolit hos vuxna och barn

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tjockarmen.

Idacio 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 fungerar tillräckligt bra så kommer du att få Idacio för att minska tecken och symtom från din sjukdom.

### Uveit utan infektion hos vuxna och barn

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

Idacio används för att behandla

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

## **2. Vad du behöver veta innan du använder Idacio**

### **Använd inte Idacio:**

- Om du är allergisk mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du har en allvarlig infektion, inklusive tuberkulos, sepsis (blodförgiftning) eller andra opportunistiska infektioner (ovanliga infektioner i samband med ett försvagat immunförsvar). Det är viktigt att du talar om för läkaren om du har symtom på infektioner, t.ex. feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem (se ”Varningar och försiktighet”).
- Om du har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att berätta för läkaren om du har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma (se ”Varningar och försiktighet”).

## Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Idacio.

### Allergisk reaktion

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

### Infektion

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

### Tuberkulos

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

### Resa/återkommande infektion

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

### Hepatit B virus

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

### Ålder över 65 år

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

trötthetskänsla eller tandbesvär.

### Operation eller tandingrepp

- Om du snart ska genomgå en operation eller ett tandingrepp, informera läkaren om att du tar Idacio. Läkaren kan råda dig att tillfälligt sluta använda Idacio.

### Demyelinerande sjukdom

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

### Vaccin

- Vissa vacciner innehåller levande men försvagade bakterier eller virus ska inte ges under behandling med Idacio eftersom det kan orsaka infektioner. Kontrollera med läkaren innan du vaccineras. Det rekommenderas att barn, om möjligt, får alla vaccin som de ska ha enligt riktlinjerna för deras ålder innan behandlingen påbörjas. Om du behandlas med Idacio under en graviditet, så kan ditt nyfödda barn ha en ökad risk för att få en infektion i upp till cirka 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 Idacio under din graviditet så att de kan bestämma när ditt nyfödda barn ska vaccineras.

### Hjärtsvikt

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

### Feber, blåmärken, blödningar eller blekhet

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

### Cancer

Mycket sällsynta fall av vissa cancertyper har förekommit hos barn och vuxna som behandlas med adalimumab eller andra TNF-blockerare. Patienter med svårare reumatoid artrit som har haft sjukdomen under längre tid kan ha en förhöjd risk att utveckla lymfom och leukemi (cancer som påverkar blodkropparna och benmärg). Om du behandlas med Idacio så kan risken för att utveckla lymfom, leukemi eller annan cancertyp öka. Vid sällsynta tillfällen har en specifik och allvarlig typ av lymfom observerats hos patienter som använder adalimumab. Vissa av dessa patienter behandlades också med läkemedlen azatioprin eller merkaptopurin. Berätta för läkaren om du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin tillsammans med Idacio.

- Även fall av icke-melanom hudcancer har förekommit hos patienter som behandlats med adalimumab. Om nya områden av skadad hud uppstår under eller efter behandling, eller om befintliga märken eller områden med skadad hud ändrar utseende, berätta detta för läkaren.
- 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 $\alpha$ -blockerare. Om du har KOL, eller är storrökare, ska du diskutera med läkaren huruvida det är lämpligt att behandla dig med TNF $\alpha$ -blockerare.

- I sällsynta fall kan behandling med Idacio ge ett lupusliknande syndrom. Kontakta läkaren 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 Idacio börjar användas.
- Ge inte Idacio till barn under 2 år med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit.
- Använd inte 40 mg förfylld spruta eller 40 mg förfylld penna om andra doser än 40 mg rekommenderas.

### **Andra läkemedel och Idacio**

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

Idacio 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 Idacio tillsammans med läkemedel som innehåller de aktiva substanserna anakinra eller abatacept eftersom det ökar risken för allvarliga infektioner. Kombinationen av adalimumab liksom andra TNF-antagonister och anakinra eller abatacept rekommenderas inte eftersom det kan öka risken för infektioner, inklusive allvarliga infektioner och andra eventuella farmakologiska interaktioner. Om du har frågor kontakta läkaren.

### **Graviditet och amning**

Om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal> innan du använder detta läkemedel.

Du rekommenderas att undvika att bli gravid och måste använda adekvat preventivmetod när du använder Idacio och i minst 5 månader efter den sista injektionen med Idacio. Om du blir gravid, kontakta läkare.

Idacio ska endast användas under graviditet om det behövs.

Enligt en graviditetsstudie fanns ingen ökad risk för fosterskador när mamman hade fått adalimumab under graviditeten jämfört med mammor med samma sjukdom som inte använt adalimumab.

Idacio kan användas under amning.

Om du får Idacio 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 adalimumab under din graviditet innan ditt nyfödda barn ska vaccineras. (För mer information se avsnittet ”Vaccin”).

### **Körförmåga och användning av maskiner**

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

### **Idacio innehåller natrium**

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

### 3. Hur du använder Idacio

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

Idacio injiceras under huden (subkutan användning). Patienter som behöver en annan dos än 40 mg bör använda förpackningstypen Idacio 40 mg vial.

De rekommenderade doserna av Idacio för varje godkänt användningsområde visas i tabellen nedan.

| <b>Reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit,</b> |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ålder eller kroppsvikt</b>                                                                                                                     | <b>Hur mycket och hur ofta ska det tas?</b> | <b>Observera</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Vuxna                                                                                                                                             | 40 mg adalimumab givet varannan vecka       | Vid reumatoid artrit används metotrexat tillsammans med Idacio. Om läkaren beslutar att metotrexat inte är lämpligt kan Idacio användas ensamt.<br><br>Om du har reumatoid artrit och du inte får metotrexat tillsammans med Idacio så kan läkaren besluta att ge dig 40 mg adalimumab varje vecka eller 80 mg varannan vecka. |

| <b>Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit</b>                         |                                             |                  |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------|
| <b>Ålder eller kroppsvikt</b>                                          | <b>Hur mycket och hur ofta ska det tas?</b> | <b>Observera</b> |
| Barn, ungdomar och vuxna från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer    | 40 mg varannan vecka                        | Ej tillämbart    |
| Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger från 10 kg upp till 30 kg | 20 mg varannan vecka                        | Ej tillämbart    |

| <b>Entesitrelaterad artrit</b>                                         |                                             |                  |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------|
| <b>Ålder eller kroppsvikt</b>                                          | <b>Hur mycket och hur ofta ska det tas?</b> | <b>Observera</b> |
| Barn, ungdomar och vuxna från 6 års ålder som väger 30 kg eller mer    | 40 mg varannan vecka                        | Ej tillämbart    |
| Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger från 15 kg upp till 30 kg | 20 mg varannan vecka.                       | Ej tillämbart    |

| <b>Plackpsoriasis</b>                                         |                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ålder eller kroppsvikt</b>                                 | <b>Hur mycket och hur ofta ska det tas?</b>                                                                                                                                                                                        | <b>Observera</b>                                                                                                          |
| Vuxna                                                         | <p>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.</p> <p>Du ska fortsätta injicera Idacio så länge som läkaren ordinerar detta</p> | Om denna dos inte fungerar tillräckligt bra kan läkaren öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. |
| Barn och ungdomar 4–17 år som väger 30 kg eller mer           | <p>Startdos på 40 mg, följt av 40 mg en vecka senare.</p> <p>Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.</p>                                                                                                               | Ej tillämplbart                                                                                                           |
| Barn och ungdomar 4–17 år som väger från 15 kg upp till 30 kg | <p>startdos på 20 mg, följt av 20 mg en vecka senare.</p> <p>Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.</p>                                                                                                               | Ej tillämplbart                                                                                                           |

| <b>Hidradenitis suppurativa</b>                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ålder eller kroppsvikt</b>                                            | <b>Hur mycket och hur ofta ska det tas?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Observera</b>                                                                                                                                                                                                                                          |
| <u>Vuxna</u>                                                             | startdos på 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare. Efter ytterligare två veckor fortsätter behandlingen med en dosering på 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka, enligt läkarens ordination. | Det rekommenderas att du använder en bakteriedödande lösning dagligen på de områden som är påverkade.                                                                                                                                                     |
| Ungdomar med hidradenitis suppurativa 12–17 år som väger 30 kg eller mer | Startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg varannan vecka med start en vecka senare.                                                                                                                                                                                                                              | <p>Om du inte svarar tillräckligt på Idacio 40 mg varannan vecka kan läkaren öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.</p> <p>Det rekommenderas att du dagligen använder en bakteriedödande lösning på de påverkade områdena.</p> |

| <b>Crohns sjukdom</b>         |                                             |                  |
|-------------------------------|---------------------------------------------|------------------|
| <b>Ålder eller kroppsvikt</b> | <b>Hur mycket och hur ofta ska det tas?</b> | <b>Observera</b> |

|                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Barn, ungdomar och vuxna från 6 år ålder som väger 40 kg eller mer | <p>Startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg två veckor senare.</p> <p>Ifall en snabbare förbättring är nödvändig, kan läkaren 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.</p> <p>Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka</p> | Om denna dos inte fungerar tillräckligt bra kan läkaren öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. |
| Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg                | <p>Startdos på 40 mg följt av 20 mg två veckor senare.</p> <p>Om ett snabbare svar krävs så kan läkaren förskriva en startdos av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg två veckor senare.</p> <p>Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka</p>                                                                                                                                                               | Om denna dos inte fungerar tillräckligt bra kan läkaren öka doseringen till 20 mg varje vecka.                            |

| <b>Ulcerös kolit</b>                                |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ålder eller kroppsvikt</b>                       | <b>Hur mycket och hur ofta ska det tas?</b>                                                                                                                                                                                                                             | <b>Observera</b>                                                                                                          |
| Vuxna                                               | <p>Startdos 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.</p> <p>Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.</p> | Om denna dos inte fungerar tillräckligt bra kan läkaren öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. |
| Barn och ungdomar 6–17 år som väger 40 kg eller mer | <p>Startdos 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 samma dag) två veckor senare.</p> <p>Därefter är den vanliga dosen 80 mg varannan vecka.</p>    | Patienter som fyller 18 år medan de står på 80 mg varannan vecka ska fortsätta med sin ordinerade dos.                    |
| Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg | Startdos 80 mg (som två 40 mg injektioner samma dag), följt                                                                                                                                                                                                             | Patienter som fyller 18 år medan de står på 40 mg                                                                         |

|  |                                                                                                                 |                                                      |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
|  | av 40 mg (som en 40 mg injektion) två veckor senare.<br><br>Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka. | varannan vecka ska fortsätta med sin ordinerade dos. |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|

| <b>Uveit utan infektion</b>                                  |                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ålder eller kroppsvikt</b>                                | <b>Hur mycket och hur ofta ska det tas?</b>                                                                                                                                                                   | <b>Observera</b>                                                                                                                                                  |
| Vuxna                                                        | Startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen.<br><br>Du ska fortsätta injicera Idacio så länge som läkaren ordinerar detta. | Kortikosteroider, eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet fortsätta att tas under behandling med Idacio. Idacio kan även ges ensamt.                     |
| 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 start av den vanliga dosen.<br>Idacio rekommenderas att användas tillsammans med metotrexat       |
| Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer | 40 mg varannan vecka                                                                                                                                                                                          | Läkaren kan också ordinera en startdos på 80 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen.<br>Idacio rekommenderas att användas tillsammans med metotrexat |

### **Hur Idacio ges**

Idacio ges via en injektion under huden (via subkutan injektion).

Detaljerade instruktioner om hur Idacio injiceras finns i avsnitt 7 ”Bruksanvisning”.

### **Om du har använt mer Idacio än du borde**

Om du av misstag råkar injicera Idacio oftare än du borde, kontakta läkaren eller apotekspersonal och förklara att du har tagit för mycket. Ta alltid med dig ytterkartongen, även om den är tom.

### **Om du har glömt att använda Idacio**

Om du glömmer bort att ge dig själv en injektion, ska du ta en dos av Idacio 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 Idacio**

Beslutet att sluta använda Idacio ska diskuteras med läkaren. 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 4 månader eller senare efter den sista Idacio injektionen.

**Sök akut läkarvård** om du märker något av följande tecken på allergisk reaktion eller hjärtsvikt:

- allvarliga utslag, nässelutslag;
- svullet ansikte, svullna händer, fötter;
- ansträngd andning, svårt att svälja;
- andnöd vid ansträngning eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar.

**Berätta för läkaren så fort som möjligt** om du märker något av det följande

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

Följande biverkningar har observerats vid användning av adalimumab.

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

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

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

- allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning och influensa);
- infektioner i tarmarna (inklusive gastroenterit);
- hudinfektioner (inklusive cellulit och bältros);
- öroninfektioner;
- muninfektioner (inklusive tandinfektioner och herpes på läpparna);
- infektioner i könsorganen;
- urinvägsinfektioner;
- svampinfektioner;
- ledinfektioner;
- godartade tumörer;
- hudcancer;
- allergiska reaktioner (inklusive säsongallergi);
- uttorkning;
- humörsvängningar (inklusive depression);
- oro;
- problem att sova;
- känselstörningar såsom stickningar, myrkrypningar eller domning;
- migrän;
- symtom på nervrotskompression (inklusive smärta i korsryggen och bensmärta);
- synstörningar;
- ögoninflammation;
- inflammation i ögonlocket och ögonsvullnad;
- yrsel (känsla av att rummet snurrar);

- känsla av att hjärtat slår snabbt;
- högt blodtryck;
- rodnad;
- blödning (blodansamling, svullnad av koagulerat blod);
- hosta;
- astma;
- andfåddhet;
- blödning i magtarmkanalen;
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppblåsthet, halsbränna);
- magsyre-reflux;
- 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;
- muskelpasmer;
- blod i urinen;
- njurproblem;
- bröstsmärta;
- ödem (vätskeansamling i kroppen som gör att den påverkade vävnaden svullnar);
- feber;
- sänkt antal blodplättar vilket ökar risken för blödning eller blåmärken;
- försämrad läkning.

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

- ovanliga 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; inklusive cancer som påverkar lymfsystemet (lymfom) och melanom (en typ av hudcancer);
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (vanligen som sjukdomen sarkoidos);
- vaskulit (inflammation i blodkärlen);
- skakningar;
- neuropati (nervsjukdom);
- stroke;
- dubbelseende;
- 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 bröstorg);
- inflammation i bukspottkörteln som orsakar svår smärta i buken och ryggen;
- svårighet att svälja;

- ansiktsödem (svullnad);
- gallblåseinflammation, gallstenar;
- fettlever (fettansamling i levercellerna);
- nattliga svettningar;
- ärr;
- onormalt muskelsönderfall;
- systemisk lupus erythomatosus (en autoimmun sjukdom med 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;
- nervrubbing (såsom inflammation i synnerven till ögat och Guillain-Barré syndrom, en sjukdom som kan orsaka muskelsvaghet, känselrubbingar, stickningar i armar och överkropp);
- hjärtat slutar pumpa;
- lungfibros (ärrbildning i lungan);
- intestinal perforation (hål på tarmen);
- hepatit (leverinflammation);
- reaktivering av hepatit B-infektion;
- autoimmun hepatit (leverinflammation orsakad av kroppens eget immunsystem);
- kutan vaskulit (inflammation av blodkärlen i huden);
- Stevens-Johnson syndrom (livshotande tillstånd med influensasymtom och hudutslag);
- ansiktsödem (svullnad) associerad med allergiska reaktioner;
- erytema multiforme (inflammatoriska hudutslag);
- lupus-liknande syndrom;
- angioödem (lokal svullnad av huden);
- lichenoida hudreaktioner (kliande röd-lila hudutslag).

**Har rapporterats** (förekommer hos ett okänt antal användare)

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

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

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

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

**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 Idacio ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

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

Förvara den förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Alternativ förvaring:

Vid behov (till exempel om du reser), så kan en enstaka Idacio förfylld injektionspenna förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) under en period upp till högst 28 dagar – säkerställ att den skyddas från ljus.

Då den tas ur kylskåpet för förvaring i rumstemperatur, **måste den förfyllda pennan användas inom 28 dagar eller kasseras**, även om den senare stoppas tillbaka 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. Varje förfylld penna innehåller 40 mg adalimumab i 0,8 ml lösning.
- De övriga innehållsämnen är natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, mannitol, natriumklorid, citronsyramonohydrat, natriumcitrat, polysorbat 80, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Idacio 40 mg injektionsvätska, lösning (injektion) i förfylld injektionspena kommer i en steril 0,8 ml klar, färglös lösning med 40 mg adalimumab.

Idacio förfylld injektionspena innehåller en förfylld spruta med Idacio. Varje förpackning innehåller 2 eller 6 förfyllda injektionspennor och 2 eller 6 spritsuddar.

Idacio finns tillgänglig som injektionsflaska, förfylld spruta och som förfylld injektionspena.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Tyskland

### **Tillverkare**

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstraße 36,  
8055 Graz  
Österrike

### **Denna text ändrades senast**

### **Andra källor för information**

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

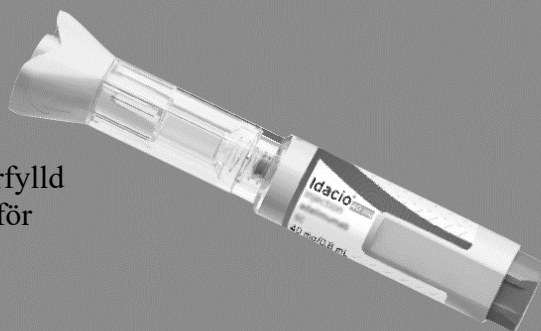
## **7. Bruksanvisning**

Var noga med att du läser, förstår och följer dessa bruksanvisningar innan du injicerar Idacio. Din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska ska visa dig hur du förbereder och injicerar Idacio noggrant med den förfyllda sprutan innan du använder den för första gången. Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har några frågor.

## 7. Bruksanvisning

# Idacio®

Injektionsvätska, lösning i förfylld penna 40 mg (adalimumab) för subkutan injektion



Obs. Bilderna är enbart tänkt som illustration.

Läs hela denna bruksanvisning noggrant innan du använder Idacio förfylld injektionspenna.

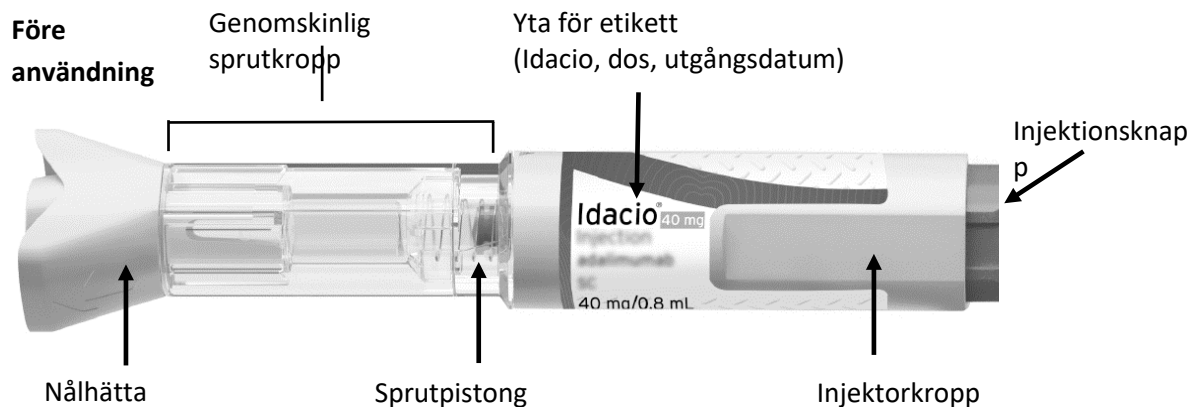
### Viktig information

- Använd endast Idacio förfylld injektionspenna om sjukvårdspersonal har lärt dig hur du ska använda den på rätt sätt.
- Idacio förfylld injektionspenna tillhandahålls klar för engångsanvändning med en komplett dos adalimumab.
- Injicera alltid med den injektionsteknik som sjukvårdspersonal har lärt ut.
- Barn yngre än 12 år får inte injicera sig själva. Injektion måste utföras av en vuxen som har instruerats i hur man ska göra.
- Förvara Idacio förfylld injektionspenna utom syn- och räckhåll för barn.
- **Stick inte** in fingrarna i öppningen till nålskyddet.
- **Använd inte** en Idacio förfylld injektionspenna som varit nedfryst eller lämnats i direkt solljus.
- Tala med sjukvårdspersonal om du har frågor eller funderingar.

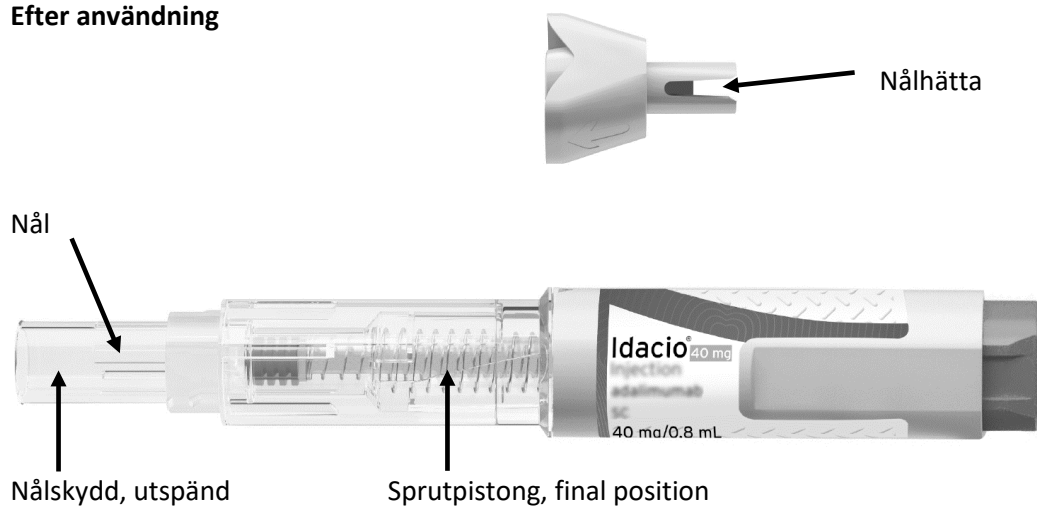
### Förvaringsanvisning

- Förvara den förfyllda injektionspennan i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
- Förvara den förfyllda injektionspennan i kylskåp mellan 2 °C och 8 °C.
- Vid behov, t.ex. vid resor, kan en enstaka förfylld injektionspenna förvaras i rumstemperatur i upp till 28 dagar.

### Bli bekant med Idacio förfylld injektionspenna



## Efter användning



## Steg 1 Förbered injektion

Varje kartong Idacio förfylld injektionspenna innehåller två eller sex förfyllda injektionspennor.

**1.1** Gör i ordning en ren, plan yta, t.ex. ett bord eller en bänkskiva, på en plats med bra belysning.

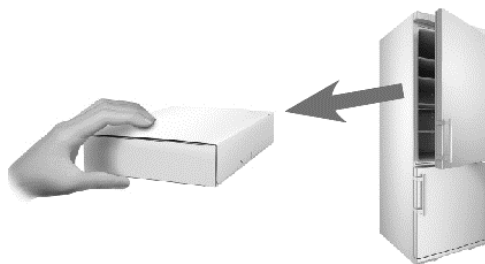
**1.2** Du behöver även (Bild A):

- en spritsudd (finns i kartongen)
- en bomullstuss eller gasväv, och
- en avfallsbehållare för vassa föremål.



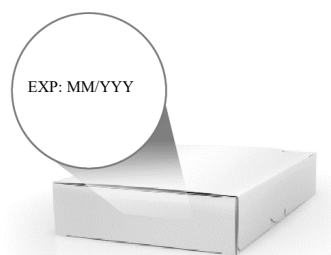
*Bild A*

**1.3** Ta fram kartongen från kylskåpet (Bild B).



*Bild B*

**1.4** Kontrollera utgångsdatum på sidan av kartongen (Bild C).

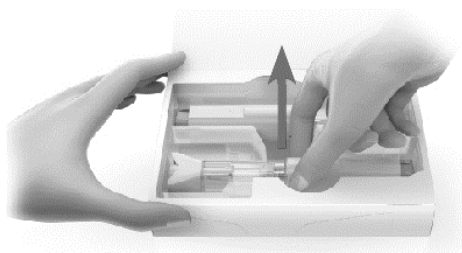


*Bild C*

**Varning: Använd inte** om utgångsdatum passerat.

**1.5** Ta fram en förfylld injektionspenna från originalförpackningen:

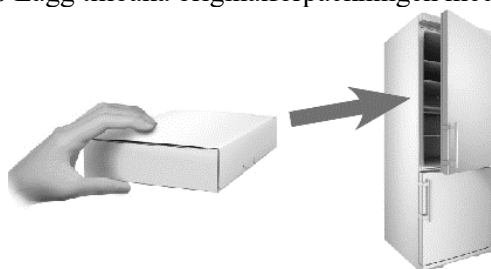
- placera två fingrar på etiketten
- lyft sprutan rakt upp ur förpackningen (Bild D).



*Bild D*

Lägg den på en ren, plan yta.

**1.6** Lägg tillbaka originalförpackningen med resten av injektionspennorna i kylskåpet (Bild E).



*Bild E*

Se förvaringsanvisning för information om hur oanvända injektionspennor ska förvaras.

**1.7** Låt den förfyllda injektionspennan ligga i rumstemperatur under minst 30 minuter så läkemedlet värms upp (Bild F).



*Bild F*

Injektion med kallt läkemedel kan göra ont.

**Varning: Värm inte** upp den förfyllda injektionspennan på något annat sätt, såsom i mikrovågsugn, hett vatten eller i direkt solljus.

**Varning:** Ta inte av nålhättan förrän du är redo att genomföra injektionen.

## Steg 2 Tvätta dina händer

2.1 Tvätta händerna med tvål och vatten (Bild G) och torka dem noggrant.

**Varning:** Handskar ersätter inte behovet av att tvätta händerna.

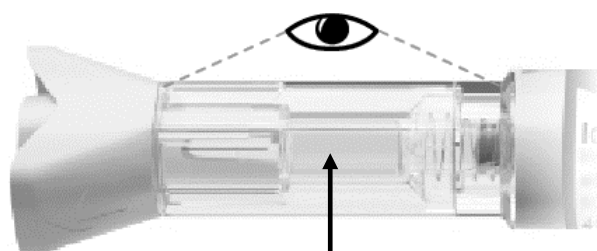


Bild G

## Steg 3 Kontrollera förfyllda pennan

3.1 Kontrollera det genomskinliga spruthöljet för att säkerställa att:

- Vätskan är klar, färglös och partikelfri (Bild H).
- Glassprutan inte är sprucken eller trasig (Bild H).



Genomskinligt spruthölje

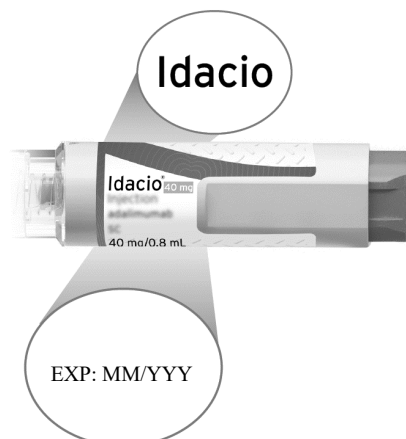
Bild H

**Varning: Använd inte** den förfyllda injektionspennan om vätskan innehåller partiklar, är grumlig, har färgats, innehåller flagor eller har tecken på skada.

I så fall, kasta injektionspennan i avfallsbehållaren för vassa föremål och kontakta sjukvårdspersonal eller apotekspersonal.

3.2 Kontrollera etiketten för att säkerställa att:

- Det står Idacio på den förfyllda injektionspennan (Bild I).
- Den förfyllda injektionspennans utgångsdatum inte är passerat (Bild I).



Figur I

**Varning: Använd inte** den förfyllda injektionspennan om det inte står Idacio på den och/eller om utgångsdatum har passerat.

I så fall, kasta den förfyllda injektionspennan i avfallsbehållaren för vassa föremål och kontakta sjukvårdspersonal eller apotekspersonal.

#### Steg 4 Välj injektionsställe

4.1 Välj injektionsställe (Bild J) på:

- Lårens framsida.
- Buken (injicera minst 5 centimeter från naveln).

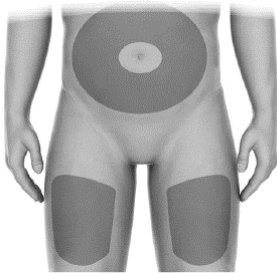


Bild J

4.2 Välj ett annat injektionsställe (minst 2,5 centimeter från senast använda injektionsställe) för varje injektionstillfälle för att minska rodnad, irritation eller andra hudbesvär.

**Varning: Injicera inte** på ett område som är ömt, har blåmärken, är rött, hårt eller ett område med ärr eller hudbristningar.

**Varning:** Om du har psoriasis, **injicera inte** i skadad hud eller i något rött, tjockt, upphöjt eller fjälligt plack.

#### Steg 5 Rengör injektionsstället

5.1 Rengör injektionsstället med en spritsudd (Bild K).

**Varning: Blås inte** på och rör **inte** vid injektionsstället efter rengöring.

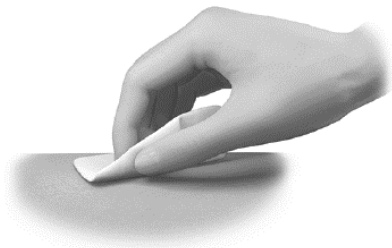


Bild K

#### Steg 6 Ge injektionen

6.1 Ta bort nålhättan

- Håll den förfyllda injektionspennan uppåt och dra av nålhättan rakt ut (Bild L).



### Bild L

Det kan finnas vätskedroppar på nålens spets.

- Kasta nålhättan.

**Varning: Vrid inte** av nålhättan.

**Varning: Sätt inte** tillbaka nålhättan på den förfyllda injektionspennan.

### 6.2 Placering av den förfyllda injektionspennan

- Håll den förfyllda injektionspennan så att du kan se det genomskinliga spruthöljet.
- Håll tummen ovanför den gula injektionsknappen (**utan** att nudda den) (Bild M).



Bild M

- Sätt den förfyllda injektionspennan mot huden i 90graders vinkel (Bild N).

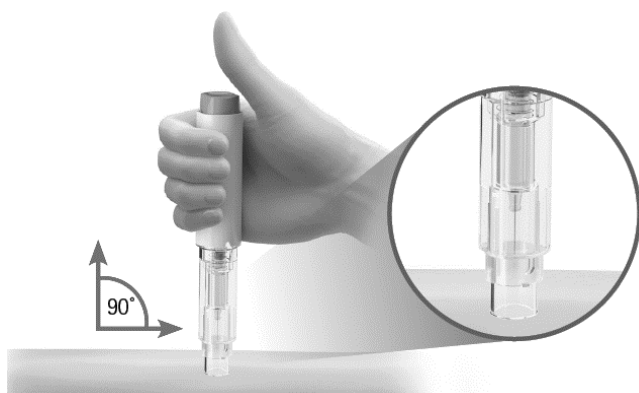


Bild N

Före injektionen

- Tryck ner den förfyllda injektionspennan mot huden och håll den stadigt mot huden tills nålskyddet är helt nedtryckt.

Detta låser upp injektionsknappen (Bild O).

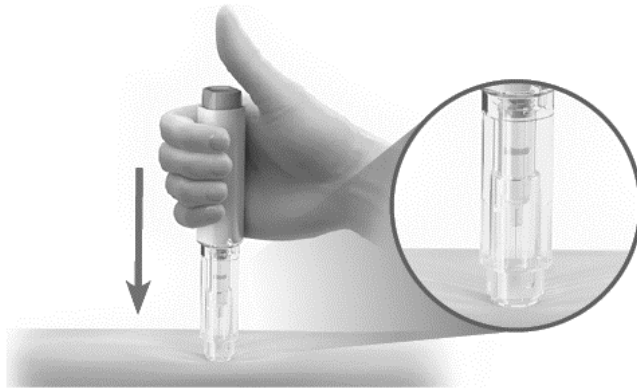


Bild O

Före injektionen

### 6.3 Ge injektionen

- Tryck ner injektionsknappen (Bild P).  
Du kommer höra ett tydligt klickljud som betyder att injektionen har börjat.
- Fortsätt att HÅLLA den förfyllda injektionspennan stadigt.
- SE TILL att sprutkolven rör sig hela vägen ner till slutet (Bild P).

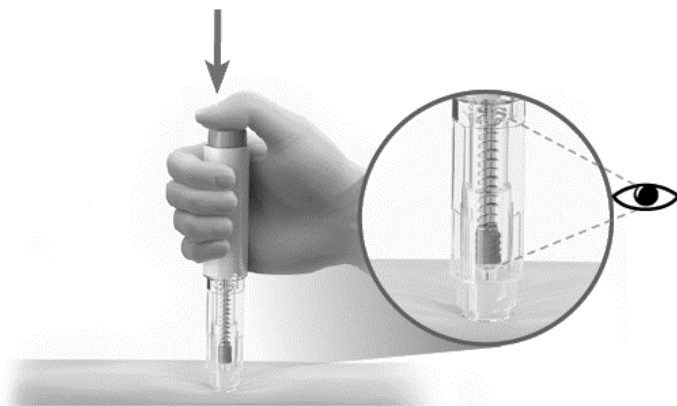


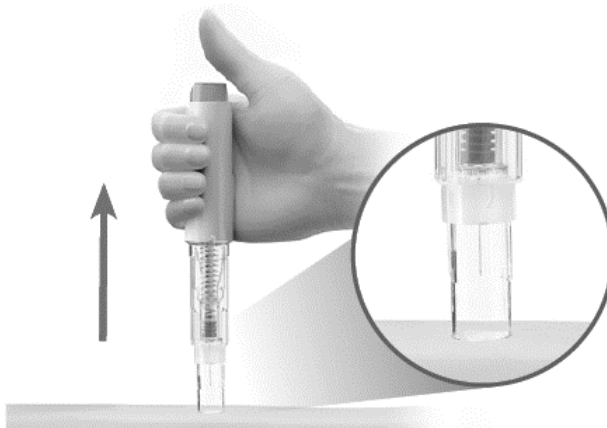
Bild P

Efter injektionen

**Varning: Lyft inte** upp den förfyllda injektionspennan från huden förrän kolven har rört sig hela vägen ner och all vätska har injicerats.

- När sprutkolven har kommit ner till slutet och inte rör sig mer, fortsätt att hålla kvar i 5 sekunder.
- Lyft den förfyllda injektionspennan från huden (Bild Q).

Nålskyddet kommer att glida ner och säkras fast för att skydda dig från nålen (Bild Q).



Figur Q

**Varning:** Ring sjukvårdspersonal eller apotekspersonal om du har några problem.

**6.4** Om det finns blod eller vätska på injektionsstället, tryck försiktigt med en bomullstuss eller gasväv mot huden. (Bild R).



*Bild R*

### **Steg 7 Kasta förfyllda pennan**

**7.1** Kasta den använda förfyllda injektionspennan direkt efter användning i avfallsbehållaren för vassa föremål (Bild S).



*Bild S*

**Varning:** Förvara avfallsbehållaren för vassa föremål utom syn- och räckhåll för barn.

**Varning:** Kasta **inte** den förfyllda injektionspennan i hushållsavfallet.

Om du inte har en avfallsbehållare för vassa föremål, kan du använda en hushållsbehållare som:

- Är gjord av hårdplast;
- Kan förslutas med tätt, punkteringssäkert lock vilket skyddar vasst avfall från att falla ur,
- Står upprätt och stabilt under användning,
- Inte läcker och
- Är tydligt märkt med en varning för farligt innehåll.

**7.2** När avfallsbehållaren för vassa föremål nästan är full, följ lokala riktlinjer för att kassera avfallsbehållaren för vassa föremål på rätt sätt.

**Återanvänd inte** din avfallsbehållare för vassa föremål.

### **Steg 8 Skriv ner din injektion**

**8.1** Som hjälp för att komma ihåg när och var du ska ta din nästa injektion, skriv ner injektionsdatum samt använda injektionsställen. (Bild T).



*Bild T*

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Idacio 40 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning för pediatrik användning 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.
- Läkaren kommer även ge dig ett patientkort, som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om före Idacio ges till ditt barn och under behandling med Idacio. Behåll detta patientkort under behandling och i fyra månader efter din (eller ditt barns) sista injektion.
- 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 du eller 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 Idacio är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan ditt barn använder Idacio
3. Hur du använder Idacio
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Idacio ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

#### **1. Vad Idacio är och vad det används för**

Idacio innehåller den aktiva substansen adalimumab, ett läkemedel som verkar på kroppens immunförsvar.

Idacio är avsett för behandling av följande inflammatoriska sjukdomar:

- polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (ledgångsreumatism),
- entesitrelaterad artrit (barnreumatisk ledsjukdom),
- barn och ungdomar med plackpsoriasis (muskel-, senfästes- och ledinflammation),
- ungdomar med hidradenitis suppurativa (inflammation i huden),
- barn och ungdomar med Crohns sjukdom (inflammation i tarmen),
- barn och ungdomar med ulcerös kolit,
- barn och ungdomar med uveit (uveit utan infektion, inflammation i ögat).

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

Målet för adalimumab är ett annat protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNF $\alpha$ ), som finns i förhöjda nivåer vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan. Genom att binda till TNF $\alpha$ , blockerar Idacio dess effekt och minskar inflammationen vid dessa sjukdomar.

#### **Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit**

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit är inflammatoriska sjukdomar i lederna som vanligtvis uppkommer för första gången i barndomen.

Idacio används för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit. Ditt barn kan först få andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt, så kommer ditt barn att få Idacio för att behandla polyartikulära juvenila idiopatiska artrit eller entesitrelaterad artrit.

### Barn och ungdomar med plackpsoriasis

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

Idacio används för att behandla svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar 4 – 17 år där behandling direkt på huden och ljusbehandling inte har fungerat eller inte är lämpligt.

### Ungdomar med hidradenitis suppurativa

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

Idacio används för att behandla hidradenitis suppurativa hos ungdomar från 12 års ålder. Idacio kan minska antalet knölar och bölder som du har samt smärtan som ofta är kopplad till sjukdomen. Du kan först få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt bra kommer du att få Idacio.

### Barn och ungdomar med Crohns sjukdom

Crohns sjukdom är en inflammatorisk tarmsjukdom.

Idacio används för behandling av Crohns sjukdom hos barn 6 – 17 år. Ditt barn kan först få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt bra, kommer ditt barn att få Idacio för att minska tecken och symptom på sjukdomen.

### Barn och ungdomar med ulcerös kolit

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen. Idacio 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 Idacio för att minska tecken och symptom på sjukdomen.

### Barn och ungdomar med uveit

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

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

## **2. Vad du behöver veta innan ditt barn använder Idacio**

### **Använd inte Idacio**

- 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, sepsis (blodförgiftning) eller andra opportunistiska infektioner (ovanliga infektioner i samband med ett försvagat immunförsvar). Det är viktigt att du talar om för läkare om ditt barn har symptom på infektioner, t.ex. feber, sår,

trötthetskänsla, tandproblem (se ”Varningar och försiktighet”).

- Om ditt barn har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att berätta för läkaren om ditt barn har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma (se ”Varningar och försiktighet”).

### **Varningar och försiktighet**

Tala med ditt barns läkare eller apotekspersonal innan Idacio används.

#### Allergisk reaktion

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

#### Infektion

- Om ditt barn har någon infektion, inklusive kroniska infektioner eller lokala infektioner (t.ex. bensår) rådgör med läkaren innan du börjar med Idacio. Om du är osäker, kontakta läkaren.
- Ditt barn kan lättare få infektioner när han/hon får behandling med Idacio. Denna risk kan öka ifall han/hon har nedsatt lungfunktion. Dessa infektioner kan vara allvarliga och inkludera tuberkulos, infektioner orsakade av virus, svamp, parasiter eller bakterier, eller andra ovanliga smittämnen och sepsis (blodförgiftning). I sällsynta fall kan dessa infektioner bli livshotande. Det är viktigt att berätta för läkaren om ditt barn får symtom såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär. Läkaren kan råda dig att tillfälligt sluta använda Idacio.

#### Tuberkulos

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

#### Resa/återkommande infektion

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

#### Hepatit B virus

- Tala om för läkaren 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. Adalimumab kan reaktivera av HBV-infektion hos personer som är bärare av detta virus. I vissa sällsynta fall, speciellt ifall ditt barn tar andra läkemedel som hämmar immunsystemet, kan reaktivering av HBV-infektion vara livshotande.

#### Symtom på infektion

- Det är viktigt att tala om för läkare om ditt barn får symtom på infektioner, såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär.

#### Operation eller tandingrepp

- Om ditt barn snart ska genomgå en operation eller ett tandingrepp, informera läkaren om att han/hon tar Idacio. Läkaren kan råda att tillfälligt sluta använda Idacio.

#### Demyelinerande sjukdom

- Om ditt barn har eller utvecklar en demyelinierande sjukdom (en sjukdom som påverkar det skyddande skiktet runt nerverna såsom multipel skleros), kommer läkaren att göra en bedömning om han/hon kan få eller ska fortsätta behandlas med Idacio. Berätta omedelbart för läkaren om ditt barn får symtom så som ändringar i synen, svaghet i armar eller ben, eller domningar eller stickningar någonstans på kroppen.

#### Vaccin

- Vissa vacciner innehåller levande men försvagade bakterier eller virus och ska inte ges under behandling med Idacio eftersom det kan orsaka infektioner. Kontrollera med läkaren innan ditt barn vaccineras. Det rekommenderas att barn, om möjligt, får alla vaccin som de ska ha enligt riktlinjerna för deras ålder, innan behandlingen påbörjas. Om du har fått Idacio under din graviditet, så kan ditt nyfödda barn ha en ökad risk för att få en infektion i upp till cirka 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 Idacio under din graviditet så att de kan bestämma när ditt nyfödda barn ska vaccineras.

#### Hjärtsvikt

- Det är viktigt att berätta för läkaren om ditt barn har haft eller har en allvarlig hjärtåkomma. Om ditt barn har mild hjärtsvikt och behandlas med Idacio, måste hans/hennes hjärtproblem övervakas noggrant av läkare. Om han/hon utvecklar nya symtom eller om symtom på hjärtsvikt förvärras (t.ex. andfäddhet eller svullna fötter), måste du kontakta läkare omedelbart. Läkaren kommer avgöra om ditt barn bör få Idacio.

#### Feber, blåmärken, blödningar eller blekhet

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

#### Cancer

- Mycket sällsynta fall av vissa cancertyper har förekommit hos barn och vuxna som behandlas med adalimumab eller andra TNF $\alpha$ -blockerare. Patienter med svårare reumatoid artrit som har haft sjukdomen under längre tid kan ha en förhöjd risk att utveckla lymfom och leukemi (cancer som påverkar blodkropparna och benmärg). Om ditt barn behandlas med Idacio så kan risken för att utveckla lymfom, leukemi eller annan cancertyp öka. Vid sällsynta tillfällen har en specifik och allvarlig typ av lymfom observerats hos patienter som använder adalimumab. Vissa av dessa patienter behandlades också med läkemedlen azatioprin eller merkaptopurin. Berätta för läkaren om ditt barn tar azatioprin eller merkaptopurin tillsammans med Idacio.
- Även fall av icke-melanom hudcancer har förekommit hos patienter som behandlats med adalimumab. Om nya områden av skadad hud uppträder under eller efter behandlingen, eller om befintliga märken eller områden med skadad hud ändrar utseende, berätta det för läkaren.

- 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 $\alpha$ -blockerare. Om ditt barn har KOL, eller är storrökare, ska du diskutera med läkarna huruvida det är lämpligt att behandla ditt barn med TNF $\alpha$ -blockerare.
- I sällsynta fall kan behandling med Idacio ge ett lupusliknande syndrom. Kontakta läkaren om symtom som ihållande oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet uppstår.

### **Andra läkemedel och Idacio**

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

Idacio 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 Idacio tillsammans med läkemedel som innehåller de aktiva substanserna anakinra eller abatacept på grund av den ökade risken för allvarliga infektioner. Kombinationen av adalimumab liksom TNF $\alpha$ -antagonister och anakinra eller abatacept rekommenderas inte eftersom det kan öka risken för infektioner, inklusive allvarliga infektioner och andra farmakologiska interaktioner. Om du har frågor, kontakta läkare.

### **Graviditet och amning**

Om ditt barn är gravid, tror sig vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga hennes läkare innan hon använder detta läkemedel.

Ditt barn rekommenderas att undvika att bli gravid och måste använda adekvat preventivmetod när hon använder Idacio och fortsätta använda det minst 5 månader efter den sista injektionen med Idacio. Om ditt barn blir gravid, kontakta läkare.

Idacio ska endast användas under graviditet om det behövs.

Enligt en graviditetsstudie fanns ingen ökad risk för fosterskador när mamman hade fått adalimumab under graviditeten jämfört med mammor med samma sjukdom som inte använt adalimumab.

Idacio kan användas under amning.

Om ditt barn får Idacio 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 Idacio under sin graviditet innan det nyfödda barnet ska vaccineras. (För mer information se avsnittet "Vaccin".)

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Idacio kan ha en liten påverkan på förmågan att köra bil, cykla eller använda maskiner. En känsla av att rummet snurrar (yrsel) samt synstörningar kan inträffa när Idacio används.

### **Idacio innehåller natrium**

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

### 3. Hur du använder Idacio

Använd alltid detta läkemedel enligt barnläkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga barnläkare eller apotekspersonal om du är osäker angående instruktionerna eller om du har några frågor. Läkaren kan förskriva en annan styrka av Idacio om ditt barn behöver en annan dosering.

Idacio injiceras under huden (subkutan användning). En 40 mg förfylld spruta och en 40 mg förfylld injektionspenna finns även tillgängliga för användning.

Den rekommenderade dosen av Idacio för varje godkänt användningsområde visas i tabellen nedan.

| <b>Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit</b>                         |                                             |                  |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------|
| <b>Ålder eller kroppsvikt</b>                                          | <b>Hur mycket och hur ofta ska det tas?</b> | <b>Observera</b> |
| Barn, ungdomar och vuxna från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer    | 40 mg varannan vecka                        | Ej tillämbart    |
| Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger från 10 kg upp till 30 kg | 20 mg varannan vecka                        | Ej tillämbart    |

#### Entesitrelaterad artrit

| <b>Ålder eller kroppsvikt</b>                                          | <b>Hur mycket och hur ofta ska det tas?</b> | <b>Observera</b> |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------|
| Barn, ungdomar och vuxna från 6 års ålder som väger 30 kg eller mer    | 40 mg varannan vecka                        | Ej tillämbart    |
| Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger från 15 kg upp till 30 kg | 20 mg varannan vecka.                       | Ej tillämbart    |

## 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.<br><br>Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka. | Ej tillämbart |

|                                                                 |                                                                                                               |               |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 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.<br><br>Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka. | Ej tillämbart |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|

| Hidradenitis suppurativa                      |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ålder eller kroppsvikt                        | Hur mycket och hur ofta ska det tas?                                                                                | Observera                                                                                                                                                                                                                        |
| Ungdomar 12 – 17 år som väger 30 kg eller mer | Startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg varannan vecka med start en vecka senare. | Om denna dos inte fungerar tillräckligt bra kan läkaren öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.<br><br>Det rekommenderas att du dagligen använder en bakteriedödande lösning på de påverkade områdena. |

## 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 (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg två veckor senare.<br><br>Om ett snabbare svar krävs, kan läkaren ge dig en startdos på 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller 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. | Om denna dos inte fungerar tillräckligt bra kan läkaren öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. |

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     | Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                          |
| Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg | <p>Startdos på 40 mg följt av 20 mg två veckor senare.</p> <p>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.</p> <p>Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka</p> | Om denna dos inte fungerar tillräckligt bra kan ditt barns läkare öka doseringen till 20 mg varje vecka. |

| <b>Barn och ungdomar med ulcerös kolit</b>          |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ålder eller kroppsvikt</b>                       | <b>Hur mycket och hur ofta ska det tas?</b>                                                                                                                                                                                                                          | <b>Observera</b>                                                                                       |
| Barn och ungdomar 6–17 år som väger 40 kg eller mer | <p>Startdos 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 samma dag) två veckor senare.</p> <p>Därefter är den vanliga dosen 80 mg varannan vecka.</p> | Patienter som fyller 18 år medan de står på 80 mg varannan vecka ska fortsätta med sin ordinerade dos. |
| Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg | <p>Startdos 80 mg (som två 40 mg injektioner samma dag), följt av 40 mg (som en 40 mg injektion) två veckor senare.</p> <p>Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.</p>                                                                                   | Patienter som fyller 18 år medan de står på 40 mg varannan vecka ska fortsätta med sin ordinerade dos. |

| <b>Barn och ungdomar med uveit</b>                           |                                             |                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ålder eller kroppsvikt</b>                                | <b>Hur mycket och hur ofta ska det tas?</b> | <b>Observera</b>                                                                                                                                         |
| 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 start av den vanliga dosen. Idacio rekommenderas att användas tillsammans med metotrexat |
| Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer | 40 mg varannan vecka                        | Läkaren kan också ordinera en startdos på 80 mg som ges en                                                                                               |

|  |  |                                                                                                     |
|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | vecka före start av den vanliga dosen. Idacio rekommenderas att användas tillsammans med metotrexat |
|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|

### **Hur Idacio ges**

Idacio ges via en injektion under huden (via subkutan injektion).

Detaljerade instruktioner om hur Idacio injiceras finns i avsnitt 7 ”Bruksanvisning”.

### **Om du har givit ditt barn mer Idacio än du borde**

Om du av misstag råkar injicera en större mängd Idacio lösning eller om du injicerat Idacio oftare än du borde kontakta läkaren och berätta för honom/henne att ditt barn har fått för mycket. Ta alltid med dig den ytterkartongen eller injektionsflaskan, även om den är tom.

### **Om du givit ditt barn mindre Idacio än du borde**

Om du oavsiktligt injicerat en mindre mängd Idacio lösning eller om du injicerar Idacio mindre ofta än ditt barns läkare eller apotekspersonalen har sagt att du ska, bör du kontakta ditt barns läkare eller apotekspersonalen och berätta att ditt barn har fått en mindre dos än avsett. Ta alltid med dig ytterkartongen eller injektionsflaskan, även om den är tom.

### **Om du har glömt att ge ditt barn Idacio**

Om du glömmet bort att ge ditt barn en Idacio-injektion, ska du ge en Idaciados 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 Idacio**

Beslutet att sluta använda Idacio 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 4 månader eller senare efter den sista Idacio injektionen.

**Sök akut läkarvård** om du märker något av följande tecken på allergisk reaktion eller hjärtsvikt:

- allvarliga utslag, nässelutslag;
- svullet ansikte, svullna händer, fötter;
- ansträngd andning, svårt att svälja;
- andnöd vid ansträngning eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar.

**Berätta för läkaren** så fort som möjligt om du märker något av det följande

- tecken och symtom på infektion såsom feber, illamående, sår, tandproblem, brännande känsla då man kissar, svaghets- eller trötthetskänsla eller hosta;

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

Följande biverkningar har observerats vid användning av adalimumab.

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

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

**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 säsongssallergi);
- uttorkning;
- humörsvängningar (inklusive depression);
- oro;
- problem att sova;
- känselstörningar såsom stickningar, myrkrypningar eller domning;
- migrän;
- symtom på nervrotskompression (inklusive smärta i korsryggen och bensmärta);
- synstörningar;
- ögoninflammation;
- inflammation i ögonlocket och ögonsvullnad;
- yrsel (känsla av att rummet snurrar);
- känsla av att hjärtat slår snabbt;
- högt blodtryck;
- rodnad;
- blödning (blodansamling, svullnad av koagulerat blod);
- hosta;
- astma;
- andfåddhet;
- blödning i magtarmkanalen;
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppblåsthet, halsbränna);
- magsyre-reflux;
- 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 i kroppen som gör att den påverkade vävnaden svullnar);
- feber;
- sänkt antal blodplättar vilket ökar risken för blödning eller blåmärken;
- försämrad läkning.

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

- ovanliga 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, inklusive cancer som påverkar lymfsystemet (lymfom) och melanom (en typ av hudcancer);
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (vanligen som sjukdomen sarkoidos);
- vaskulit (inflammation i blodkärlen);
- skakningar;
- neuropati (nervsjukdom);
- stroke;
- dubbelseende
- 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 bröstorg);
- inflammation i bukspottkörteln som orsakar svår smärta i buken och ryggen;
- svårighet att svälja;
- ansiktsödem (svullnad);
- gallblåseinflammation, gallstenar;
- fettlever (fettansamling i levercellerna);
- nattliga svettningar;
- ärr;
- onormalt muskelsönderfall;
- systemisk lupus erythematosus (en autoimmun sjukdom med 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;
- nervrubbing (såsom inflammation i synnerven till ögat och Guillain-Barré syndrom, en sjukdom som kan orsaka muskelsvaghet, känselrubbingar, stickningar i armar och överkropp);
- hjärtat slutar pumpa;
- lungfibros (ärrbildning i lungan);
- intestinal perforation (hål på tarmen);
- hepatit (leverinflammation);
- reaktivering av hepatit B-infektion;
- autoimmun hepatit (leverinflammation orsakad av kroppens eget immunsystem);
- kutan vaskulit (inflammation av blodkärlen i huden);
- Stevens-Johnson syndrom (livshotande tillstånd med influensasymtom och hudutslag);
- ansiktsödem (svullnad) associerad med allergiska reaktioner;
- erytema multiforme (inflammatoriska hudutslag);
- lupus-liknande syndrom;
- angioödem (lokal svullnad av huden);
- lichenoida hudreaktioner (kliande röd-lila hudutslag).

**Har rapporterats** (förekommer hos ett okänt antal användare)

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

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

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

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

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

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

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

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

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Alternativ förvaring:

Vid behov (till exempel om du reser), så kan Idacio förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) upp till högst 28 dagar – säkerställ att den skyddas från ljus.

Då den tas ur kylskåpet för förvaring i rumstemperatur, **måste injektionsflaskan användas inom 28 dagar eller kasseras**, även om den senare stoppas tillbaka i kylskåpet.

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

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

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är adalimumab. Varje injektionsflaska innehåller 40 mg av adalimumab i 0,8 ml lösning.
- De övriga innehållsämnen är natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, mannitol, natriumklorid, citronsyramonohydrat, natriumcitrat, polysorbat 80, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Idacio 40 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning (injektion) för pediatrik användning kommer som en steril 0,8 ml klar, färglös lösning med 40 mg adalimumab.

Idacio 40 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning för pediatrik användning tillhandahålls i en injektionsflaska av glas. Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska (0,8 ml steril lösning), 1 steril injektionsspruta, 1 steril nål, 1 adapter till injektionsflaska och 2 spritsuddar.

Idacio finns tillgänglig som injektionsflaska, förfylld spruta och som förfylld injektionspenna.

### Innehavare av godkännande för försäljning

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1

61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Tyskland

**Tillverkare**

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstraße 36,  
8055 Graz  
Österrike

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Andra källor för information**

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

**7. Bruksanvisning**

Säkerställ att du har läst, förstått och följer denna bruksanvisning innan du använder Idacio.  
Sjukvårdspersonal bör visa dig hur du förbereder och injicerar Idacio på rätt sätt genom att använda detta set med injektionsflaskor, innan du använder det för första gången. Tala med sjukvårdspersonal om du har några frågor.

## 7. Bruksanvisning

### Idacio<sup>®</sup> injektionsflaska

Komponenter för engångsanvändning och  
läkemedel i injektionsflaska (adalimumab) för  
subkutan injektion  
40 mg/0,8 mL



Obs. Bilderna är enbart tänkt som illustration

Läs hela denna bruksanvisning noggrant innan du använder Idacio set med injektionsflaskor.

#### Viktig information

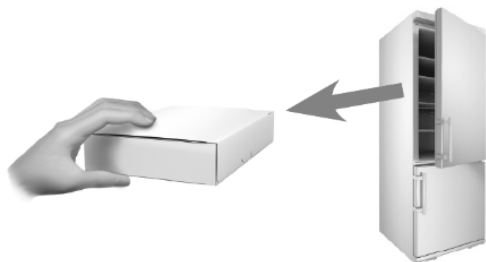
- Använd endast Idacio set med injektionsflaskor om sjukvårdspersonal har lärt dig hur du ska använda det på rätt sätt.
- Idacio set med injektionsflaskor är endast avsett för engångsbruk.
- Barn får inte injicera sig själva. Injektion måste utföras av en vuxen som har instruerats i hur man ska göra.
- Förvara alla artiklar från Idacio set med injektionsflaskor samt avfallsbehållaren för vassa föremål utom syn- och räckhåll för barn.
- **Skaka inte** sprutan eller injektionsflaskan.  
Omskakning kan orsaka skada.
- Kontakta sjukvårdspersonal eller apotekspersonal om du har frågor eller behöver hjälp.

#### Förvaringsanvisning

- Förvara Idacio set med injektionsflaskor i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
- Förvara Idacio injektionsflaska i kylskåp mellan 2 °C och 8 °C.
- Vid behov, t.ex. vid resor, kan Idacio set med injektionsflaskor förvaras i rumstemperatur i upp till 28 dagar.

#### Steg 1 Samla ihop och kontrollera eventuella skador

1.1 Ta fram förpackningen Idacio set med injektionsflaskor från kylskåpet.



1.2 Lägg setet i rumstemperatur under minst 30 minuter så läkemedlet värms upp.

Injektion med kallt läkemedel kan göra ont.



**Varning:** Värm inte upp setet på något annat sätt, såsom i mikrovågsugn, hett vatten eller i direkt solljus.

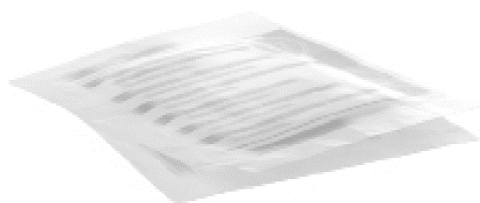
- 1.3** Öppna setet och ta fram alla delar och lägg dem på en ren, torr, plan yta.  
Kontrollera alla delar för att säkerställa att varken förpackning eller innehåll är skadat.



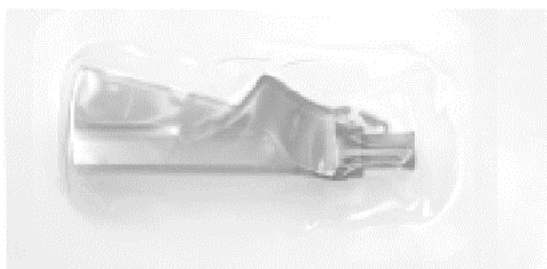
Injektionsflaska



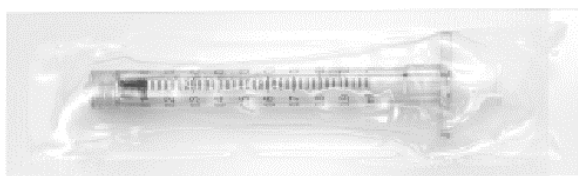
Adapter



Spritsudd



Nål



Spruta

**Varning:** Använd inte om något är skadat.

- 1.4** Du kommer även behöva nedanstående utrustning som inte följer med i setet:

- En ren bomullstuss eller gasväv, och
- En behållare för riskavfall (se avsnitt 7.2).

Öppna avfallsbehållaren för vassa föremål så den är färdig att användas.



**1.5** Kontrollera dina anteckningar över injektionsdatum och injektionsställen så du vet vilket injektionsställe du kan välja för denna injektion.



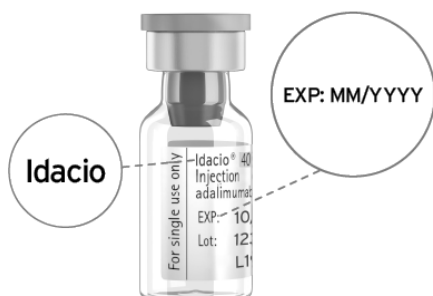
## Steg 2 Förbered injektionsflaskan

**2.1** Tvätta händerna med tvål och vatten och torka dem noggrant.



**Varning:** Handskar ersätter inte behovet av att tvätta händerna.

**2.2** Kontrollera att det står Idacio på etiketten på injektionsflaskan och kontrollera utgångsdatum.



**Varning: Använd inte injektionsflaskan om:**

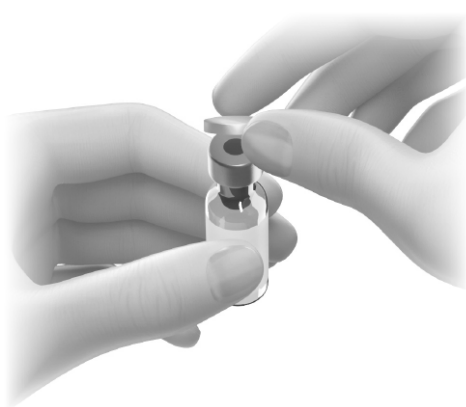
- Det inte står Idacio på injektionsflaskan.
- Injektionsflaskans utgångsdatum är passerat.

- 2.3** Kontrollera vätskan för att säkerställa att:  
Vätskan är klar, färglös och partikelfri.



**Varning:** Använd **inte** injektionsflaskan om vätskan är grumlig, har färgats eller innehåller partiklar eller flagor.

- 2.4** Ta försiktigt av det gula locket från injektionsflaskan.

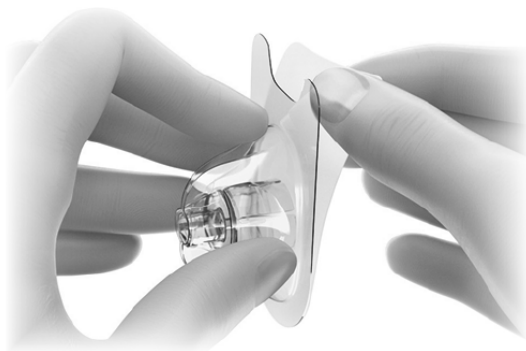


- 2.5** Torka av hela toppen på injektionsflaskan med en spritsudd och kasta därefter spritsudden.



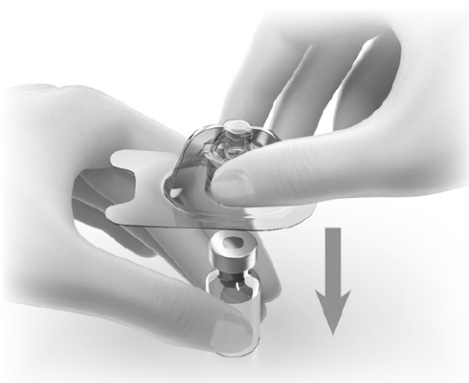
**Varning:** Rör **inte** toppen på injektionsflaskan efter rengöringen.

- 2.6** Dra av skyddspappret från förpackningen till injektionsflaskans adapter, utan att ta fram adaptern ur sin förpackning.



**Varning: Rör inte injektionsflaskans adapter.**

**2.7** Med injektionsflaskans adapter kvar i sin förpackning, tryck fast adaptern på toppen av injektionsflaskan tills den hakar fast.

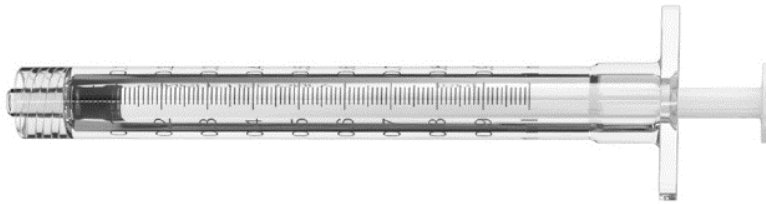


**2.8** Håll i injektionsflaskan och lyft bort förpackningen. Lyft i förpackningens ytterkanter så att adaptern hålls kvar på injektionsflaskans topp.



### **Steg 3 Förbered sprutan**

Pistong



Toppen

Cylindern

Sprutan

**3.1** Öppna (dra isär) sprutans förpackning och ta tag i sprutcylindern.



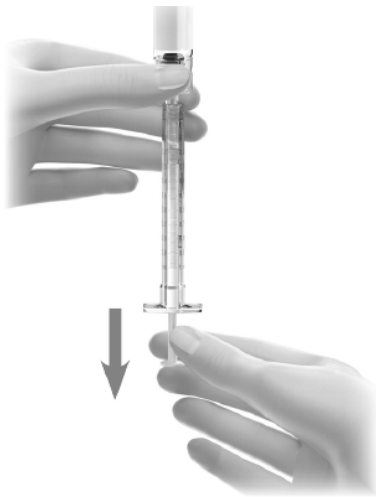
**Varning: Rör inte sprutans spets.**

**3.2** Håll i injektionsflaskans adapter, stick in sprutans spets i den och skruva fast.



**3.3** Vänd injektionsflaskan upp och ner, så den är lodrät, med sprutan fastsatt.

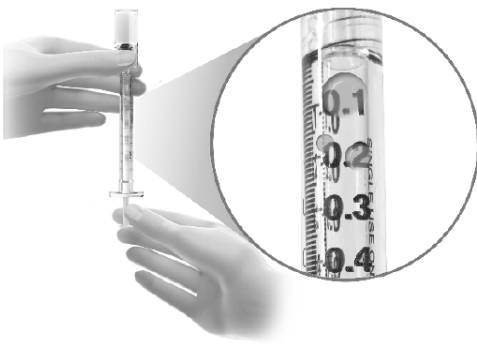
**3.4** Behåll injektionsflaskan och sprutan i lodrätt läge och dra långsamt fram förskrivna dos.



**Varning:** Om kolven dras helt ut från sprutan, kasta då sprutan.

**Försök inte** att sätta tillbaka kolven och sen använda ett nytt set.

**3.5** Tryck långsamt tillbaka kolven hela vägen så läkemedlet kommer tillbaka till injektionsflaskan. Då försvinner luftfickor eller bubblor.



Dra återigen långsamt ut kolven till förskriven dos och stanna.

Om du fortfarande ser luftfickor eller bubblor på sprutans spets, upprepa detta steg tills luftfickor och bubblor är borta. **Skaka inte** sprutan.

**Varning: Använd inte** sprutan om det finns mycket luft i den.

**3.6** Vänd på injektionsflaskan och sprutan, håll stadigt i adaptern till injektionsflaskan och skruva av sprutan från den.



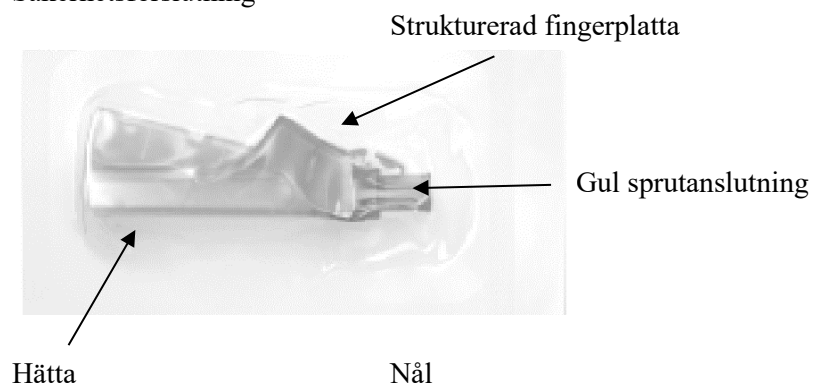
**3.7** Lägg sprutan på en ren, plan yta.

**Varning: Rör inte** sprutans spets.

**Varning: Kasta inte** injektionsflaskan.

#### **Steg 4 Förbered nålen**

Säkerhetsförslutning



**4.1** Öppna (dra isär) förpackningen till injektionsnålen för att synliggöra den gula sprutanslutningen.



**Varning: Ta inte** fram nålen från sin förpackning.

**Varning: Rör inte** den gula sprutanslutningen.

**4.2** Fäst sprutans spets i den gula sprutanslutningen och skruva fast den.



**4.3** Dra av nålens förpackning.

**Varning: Ta inte** av det genomskinliga nålskyddet.

**4.4** Dra det rosa nålskyddet bakåt mot sprutan.



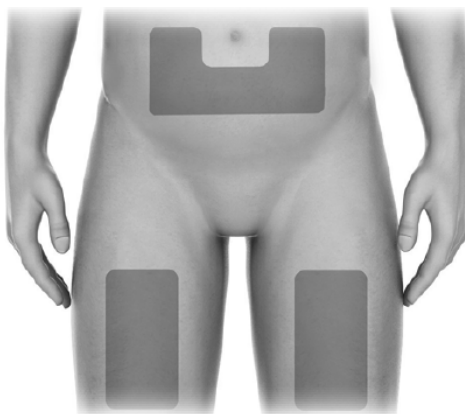
**Varning: Ta inte** loss det rosa nålskyddet från den gula sprutanslutningen.

**4.5** Lägg sprutan på en ren, plan yta.

## Steg 5 Förbered injektionen

**5.1** Välj ett injektionsställe på:

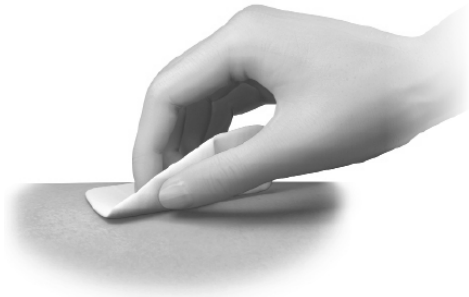
- Lårens framsida  
eller
- Nedre buken (injicera minst 5 centimeter från naveln).



Välj ett annat injektionsställe (minst 2,5 centimeter från senast använda injektionsställe) för varje injektionstillfälle för att minska rodnad, irritation eller andra hudbesvär.

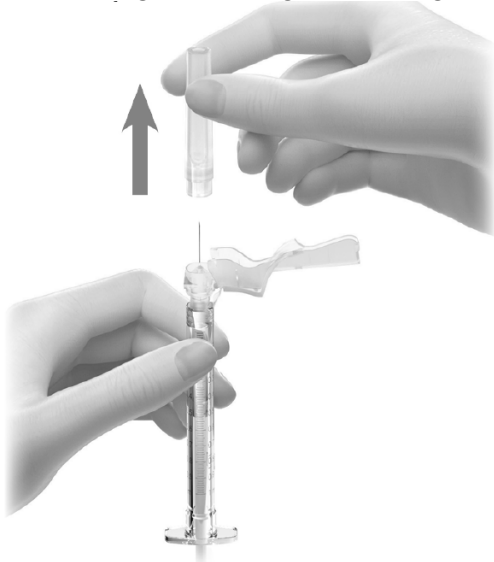
**Varning: Injicera inte** på ett område som är ömt, har blåmärken, är rött, hårt, eller ett område med ärr eller hudbristningar.

**5.2** Rengör injektionsstället med en spritsudd och kasta den sen.



**Varning:** Blås inte på **och** rör inte vid injektionsstället efter rengöring.

**5.3** Ta bort den genomskinliga nålhättan genom att dra av det rakt ut och kasta det sen.



**Varning: Försök inte** att sätta tillbaka nålhättan på nålen.

**5.4** Håll sprutan som en penna med det rosa nålskyddet pekandes uppåt.



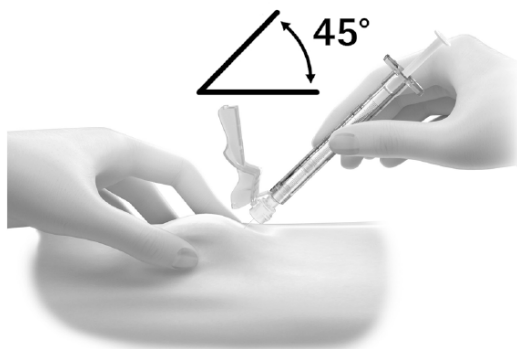
## Steg 6 Ge injektionen

**6.1** Använd andra handen för att försiktigt nypa ihop ett område rengjord hud och håll kvar.



**Varning: Rör inte** vid stället där du tänker injicera.

**6.2** Med en snabb, kort rörelse, stick in nålen i huden med en vinkel på 45 grader.



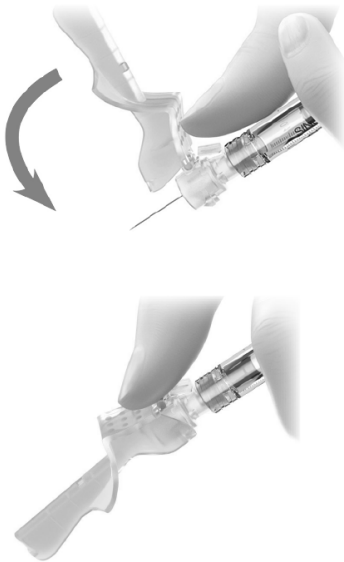
**Observera:** Efter hand kommer ni att hitta den vinkel (mellan 45° och 90°) som är mest behaglig för dig och barnet.

**6.3** Tryck försiktigt ner den vita kolven hela vägen tills sprutan är tom.



**6.4** Dra ut nålen från huden och var noga med att dra ut den i samma vinkel som den stacks in. Släpp därefter den nypna huden.

**6.5** Centrera tummen eller pek fingret på den ojämna fingerplattan och tryck nålskyddet över nålen tills du hör eller känner att den låses.



**6.6** Nålen är nu skyddad och ofarlig. Nu kan den kastas i behållaren för riskavfall.

**Varning:** Ring sjukvårdspersonal eller apotekspersonal om hela dosen inte injicerades.

**6.7** Om det finns blod eller vätska på injektionsstället, tryck försiktigt med en ren bomullstuss eller gasväv mot huden i 10 sekunder.



**Varning: Massera inte** på injektionsstället.

## **Steg 7 Skriv ner injektionen och kasta delarna**

**7.1** Nu när injektionen är avslutad, behöver dina anteckningar uppdateras med:

- injektionsställe
- datum
- eventuellt problem som uppkom
- lot-nummer (finns på injektionsflaskans etikett).



**7.2** Kasta den använda sprutan med den skyddade nålen samt injektionsflaskan med adaptern i avfallsbehållaren för vassa föremål.



**Varning:** Förvara avfallsbehållaren för vassa föremål utom syn- och räckhåll för barn.

**Varning: Spara inte** oanvänt läkemedel.

**Varning: Kasta inte** sprutan eller injektionsflaskan i hushållsavfallet.

Om du inte har en avfallsbehållare för vassa föremål, kan du använda en hushållsbehållare som:

- Är gjord av hårdplast;
- Kan förslutas med tätt, punkteringssäkert lock vilket skyddar vasst avfall från att falla ur,
- Står upprätt och stabilt under användning,
- Inte läcker och
- Är tydligt märkt med en varning för farligt innehåll.

**7.3** När behållaren för riskavfall nästan är full, följ lokala riktlinjer för kassering av den på rätt sätt.

**Varning: Återanvänd inte** din avfallsbehållare för vassa föremål.