

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Imraldi 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Imraldi 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Imraldi 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

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

Imraldi 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).

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 20,0 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska)

Klar till opalescent, färglös till ljusbrun lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

Imraldi 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.

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

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

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Imraldi 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). Imraldi 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

Imraldi 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)

Imraldi 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

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

Psoriasisartrit

Imraldi 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

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

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

Imraldi 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)

Imraldi 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

Imraldi 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 immunsuppressiv behandling; eller som är intoleranta eller har medicinska kontraindikationer för sådan behandling.

Pediatrika patienter med Crohns sjukdom

Imraldi 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 immunmodulerare eller som är intoleranta mot eller har kontraindikationer mot sådan behandling.

Ulcerös kolit

Imraldi 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.

Pediatrika patienter med ulcerös kolit

Imraldi är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv ulcerös kolit hos pediatrika 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

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

Pediatrika patienter med uveit

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

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

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

Dosering

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen av Imraldi 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 Imraldi.

Behandling med glukokortikoider, salicylater, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) eller analgetika kan fortsätta under behandling med Imraldi. Angående kombination med andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel än metotrexat, se avsnitt 4.4 och 5.1.

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

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

Dosavbrott

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

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

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

Den rekommenderade dosen av Imraldi 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 Imraldi för vuxna patienter är en startdos på 80 mg administrerat subkutan, följt av 40 mg som ges subkutan 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 Imraldi 40 mg varannan vecka kan dra nytta av en ökning av dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. Nyttan och risken med fortsatt behandling med 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka ska noggrant övervägas hos en patient som inte svarar tillräckligt på behandlingen efter en ökning av dosen (se avsnitt 5.1). Om patienten svarar tillfredsställande på behandlingen med 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka kan dosen därefter minskas till 40 mg varannan vecka.

Hidradenitis suppurativa

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

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

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

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

Crohns sjukdom

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

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

Ulcerös kolit

Den rekommenderade Imraldi 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 Imraldi 40 mg varannan vecka kan ha fördel av att dosen av Imraldi 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.

Uveit

Den rekommenderade dosen av Imraldi 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 Imraldi som monoterapi. Behandling med Imraldi kan initieras i kombination med kortikosteroider och/eller med andra icke-biologiska immunmodulerande medel. Samtidig behandling med kortikosteroider kan minskas i enlighet med klinisk praxis, med början två veckor efter påbörjad behandling med Imraldi.

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

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs.

Försämrad njur- och/eller leverfunktion

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

Pediatrisk population

Imraldi förfylld spruta och förfylld injektionspenna finns bara som en dos om 40 mg. Det är således inte möjligt att administrera Imraldi förfylld spruta och förfylld injektionspenna till pediatriska patienter som kräver mindre än hel dos om 40 mg. Om en alternativ dos krävs ska andra beredningar som erbjuder ett sådant alternativ användas.

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit från 2 års ålder

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

Tabell 1. Imraldi 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.

Entesitrelaterad artrit

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

Tabell 2. Imraldi 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.

Pediatriska patienter med plackpsoriasis

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

Tabell 3. Imraldi 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 längre än 16 veckor ska noga övervägas hos patienter som inte svarat på behandlingen inom den tidsperioden.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrika patienter med Crohns sjukdom

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

Tabell 4. Imraldi dosering för pediatrika patienter med Crohns sjukdom

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

De patienter som uppvisar ett otillräckligt terapisvar kan ha fördel av att höja dosen till:

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

Fortsatt behandling ska nogga övervägas hos patienter som ej svarar efter 12 veckor.

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

Pediatrik ulcerös kolit

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

Tabell 5. Imraldi dosering för pediatrika patienter med ulcerös kolit

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

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

Imraldi kan finnas tillgängligt i olika styrkor och/eller 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.

Pediatrik uveit

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

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

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

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

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

Administreringssätt

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

En 40 mg förfylld spruta och förfylld injektionspenna finns tillgänglig för patienter för att administrera en full dos på 40 mg.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

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

Infektioner

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

Behandling med Imraldi 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 Imraldi-behandling övervägas före behandlingen påbörjas (se *Andra opportunistiska infektioner*).

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

Allvarliga infektioner

Allvarliga infektioner, inklusive sepsis, p.g.a. 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 septikemi. Sjukhusinläggning eller dödlig utgång associerad med infektioner har rapporterats.

Tuberkulos

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

Före behandlingsstart med Imraldi 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 immunsuppressiv 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 immunsupprimerade.

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

I alla situationer som beskrivs nedan ska risk-nyttabalansen 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 Imraldi-behandling påbörjas i enlighet med gällande lokala riktlinjer.

Användning av anti-tuberkulosprofylax ska också övervägas före behandlingsstart med Imraldi 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 Imraldi).

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 Imraldi-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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi avbrytas och effektiv antiviral behandling och lämplig ytterligare behandling påbörjas.

Neurologiska händelser

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

Allergiska reaktioner

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

Immunsuppression

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

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

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

Maligniteter, vissa med dödlig utgång, har rapporterats bland barn, ungdomar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlats med TNF-antagonister (behandlingsstart ≤ 18 års ålder), inklusive adalimumab efter marknadsföring. Ungefär hälften av fallen var lymfom. De andra fallen representerade olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter vanligtvis associerade med immunsuppression. 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 Imraldi kan inte uteslutas (se avsnitt 4.8).

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

Alla patienter och speciellt de patienter som har behandlats med betydande mängd immunsuppressiv behandling eller psoriasispatienter som behandlats med PUVA ska undersökas för förekomsten av icke-melanom hudcancer före och under behandling med Imraldi. Melanom och Merkelcellscarcinom 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 storökning har en ökad risk för malignitet.

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

Hematologiska reaktioner

Sällsynta fall av pancytopeni som inkluderar aplastisk anemi har rapporterats för TNF-antagonister. Hematologiska biverkningar, kliniskt signifikant cytopeni (t.ex. trombocytopeni, leukopeni) inkluderad, har rapporterats för adalimumab. Samtliga patienter ska uppmanas att omedelbart söka läkarvård om de utvecklar tecken och symtom som indikerar blod dyskrasi (t.ex. långvarig feber, blåmärke, blödning, blekhet) under pågående behandling med Imraldi. Behandlingsuppehåll med Imraldi 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. Imraldi ska användas med försiktighet hos patienter med mild hjärtsvikt (NYHA klass I/II). Imraldi är kontraindicerat vid måttlig eller svår hjärtsvikt (se avsnitt 4.3). Behandling med Imraldi ska avbrytas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrar symtomen på kronisk hjärtsvikt.

Autoimmuna processer

Behandling med Imraldi kan resultera i bildning av autoimmuna antikroppar. Långtidseffekten av adalimumabbehandling för utvecklande av autoimmuna sjukdomar är okänd. Om en patient utvecklar symtom som påminner om lupusliknande syndrom efter behandling med Imraldi och är positiv för antikroppar mot dubbelsträngat DNA, ska ytterligare behandling med Imraldi 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 Imraldi-behandling bör övervakas noggrant för infektioner och adekvat behandling bör insättas. Det finns begränsad erfarenhet gällande säkerhet bland patienter som genomgår proteskirurgi under pågående adalimumabbehandling.

Tunntarmsobstruktioner

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

Äldre

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

Pediatrik population

Se vaccinationer ovan.

Hjälpämnen med känd effekt

Sorbitol

Detta läkemedel innehåller 20 mg sorbitol per förfylld spruta/förfylld injektionspenna. Patienter med arvet för fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium 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 Imraldi och anakinra rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 "Samtidig administrering av biologiska DMARDs eller TNF-antagonister").

Kombinationen av Imraldi och abatecept 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 Imraldi.

Graviditet

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

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

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

Prekliniska data på fertilitetseffekter av adalimumab finns ej tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Imraldi kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Svindel och försämrad syn kan inträffa vid administrering av Imraldi (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 artritpatienter med kort- och långvarig sjukdomshistoria, juvenil idiopatisk artritpatienter (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 3 801 patienter som erhållit placebo eller aktiv jämförande substans under den kontrollerade studieperioden.

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

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

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

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

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

Pediatrisk population

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

Lista över biverkningar i tabellform

Följande lista med biverkningar är baserad på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenheter efter marknadsföring och visas i tabell 7 nedan, uppdelade i organklasser och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data). Inom varje frekvensgruppering redovisas biverkningar i fallande allvarlighetsgrad. Den högsta frekvensen som setts inom de olika indikationerna har inkluderats. En asterisk (*) syns i kolumnen för organklass om ytterligare information finns att hitta någon annanstans i avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8.

Tabell 7
Biverkningar

Organklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer*	Mycket vanliga	Luftvägsinfektioner (inklusive nedre och övre luftvägsinfektion, pneumoni, sinusit, faryngit, nasofaryngit och herpesviruspneumoni)
	Vanliga	Systemiska infektioner (inklusive sepsis, candida och influensa), intestinala infektioner (inklusive viral gastroenterit), hud och mjukdelsinfektion (inklusive paronyki, cellulit, impetigo, nekrotiserande fasciit och herpes zoster), öroninfektioner, oral infektioner (inklusive herpes simplex, oral herpes och tandinfektioner), infektioner i reproduktionsorganen (inklusive vulvovaginal mykotisk infektion), urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit), svampinfektioner, ledinfektioner
	Mindre vanliga	Neurologiska infektioner (inklusive viral meningit), opportunistiska infektioner och tuberkulos (inklusive koccidioidomykos, histoplasmos och mykobakterium avium komplex infektion), bakterieinfektion, ögoninfektion, divertikulit ¹⁾
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)*	Vanliga	Hudcancer exklusive melanom (inklusive basalcellcarcinom och skivepitelcancer), benign neoplasm
	Mindre vanliga	Lymfom**, solid organneoplasm (inklusive bröstcancer, lungneoplasm och tyroidea neoplasm), melanom**
	Sällsynt	Leukemi ¹⁾
	Ingen känd frekvens	Hepatospleniskt T-cellslymfom ¹⁾ , Merkelcellscarcinom (neuroendokrin carcinom i huden) ¹⁾ , Kaposi sarkom
Blodet och lymfsystemet*	Mycket vanliga	Leukopeni (inklusive neutropeni och agranulocytos), anemi
	Vanliga	Leukocytos, trombocytopeni
	Mindre vanliga	Idiopatisk trombocytopen purpura
	Sällsynta	Pancytopeni
Immunsystemet*	Vanliga	Hypersensitivitet, allergier (inklusive säsongallergi)
	Mindre vanliga	Sarkoidos ¹⁾ , Vaskulit
	Sällsynta	Anafylaxi ¹⁾
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Förhöjda lipider

Organklass	Frekvens	Biverkningar
	Vanliga	Hypokalemi, förhöjda urinsyror, avvikande natrium i blod, hypokalcemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering
Psykiska störningar	Vanliga	Humörsvängningar (inklusive depression), ångest, sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet*	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Parestesi (inklusive hypoastesi), migrän, nervrotskompression
	Mindre vanliga	Cerebrovaskulär olycka ¹⁾ , tremor, neuropati
	Sällsynta	Multipel skleros, demyelinerande sjukdomar (t.ex. optisk neurit, Guillain-Barrés syndrom) ¹⁾
Ögon	Vanliga	Synnedläggning, konjunktivit, blefarit, ögonsvullnad
	Mindre vanliga	Diplopi
Öron och balansorgan	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Dövhet, tinnitus
Hjärtat*	Vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Hjärtinfarkt ¹⁾ , arytmi, kronisk hjärtsvikt
	Sällsynta	Hjärtstillestånd
Blodkärl	Vanliga	Hypertension, rodnad, hematom
	Mindre vanliga	Aortaaneurysm, vaskulär artäröklusion, tromboflebit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum*	Vanliga	Astma, dyspné, hosta
	Mindre vanliga	Pulmonell embolism ¹⁾ , interstitiell lungsjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom, pneumonit, pleural effusion ¹⁾
	Sällsynta	Pulmonell fibros ¹⁾
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärtor, illamående och kräkning
	Vanliga	Gastrointestinal blödning, dyspepsi, gastroesofageal reflux sjukdom, Sicca-syndrom

Organklass	Frekvens	Biverkningar
Lever och gallvägar*	Mindre vanliga	Pankreatit, dysfagi, ansiktsödem
	Sällsynta	Intestinal perforation ¹⁾
	Mycket vanliga	Förhöjda leverenzymmer
	Mindre vanliga	Kolecystit och kolelitis, leversteatos, förhöjt bilirubin
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Hepatit, reaktivering av hepatit B ¹⁾ , autoimmun hepatit ¹⁾
	Ingen känd frekvens	Leversvikt ¹⁾
	Mycket vanliga	Hudutslag (inklusive exfoliativa hudutslag)
	Vanliga	Nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis (inklusive palmoplantar pustular psoriasis) ¹⁾ , urtikaria, blåmärken (inklusive purpura), dermatit (inklusive eksem), sköra naglar, hyperhidros, alopeci ¹⁾ , pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Nattsvettningar, ärr
	Sällsynta	Erytema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnsons syndrom ¹⁾ , angioödem ¹⁾ , kutan vaskulit ¹⁾ , lichenoida hudreaktioner ¹⁾
	Ingen känd frekvens	Förvärrande av dermatomyosit symtom ¹⁾
	Mycket vanliga	Muskuloskeletala smärta
Njurar och urinvägar	Vanliga	Muskelspasmer (inklusive förhöjt blodkreatininfosfokinas)
	Mindre vanliga	Rabdomyolys, Systemisk lupus erytematos
	Sällsynta	Lupusliknande syndrom
	Vanliga	Försämrad njurfunktion, hematuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Nokturi
	Mindre vanliga	Erektill dysfunktion
	Mycket vanliga	Reaktion vid injektionsstället (inklusive erytem vid injektionsstället)
	Vanliga	Bröstsmärta, ödem, feber ¹⁾
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*	Mindre vanliga	Inflammation
	Vanliga	Koagulations och blödningsstörningar (inklusive förlängd aktiverad partiell tromboplastintid), Positivt autoantikroppstest (inklusive dubbelsträngad DNA),
	Mycket vanliga	
	Vanliga	

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

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

** Inklusive öppna förlängningsstudier

¹⁾ Inklusive spontanrapporterad data

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

Hidradenitis suppurativa

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

Uveit

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

Förklaring av utvalda biverkningar

Reaktioner på injektionsstället

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

Infektioner

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

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

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

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

Inga maligniteter observerades hos 249 pediatrika patienter med en exponeringstid av 655,6 patientår i adalimumabstudier hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

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

Under de kontrollerade delarna av de pivotala adalimumabstudierna hos vuxna som var minst 12 veckor långa hos patienter med måttlig till allvarligt aktiv reumatoid artrit, ankyloserande spondylit, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS, psoriasisartrit, psoriasis, hidradenitis suppurativa, Crohns sjukdom, ulcerös kolit och uveit sågs andra maligniteter än lymfom och icke-melanom hudcancer till en frekvens (95 % konfidensintervall) av 6,8 (4,4; 10,5) per 1 000 patientår hos 5 291 adalimumabbehandlade patienter, jämfört med frekvensen 6,3 (3,4; 11,8) per 1 000 patientår hos 3 444 kontrollpatienter (medianlängd för behandling var 4,0 månader för adalimumab och 3,8 månader för kontrollbehandlade patienter). Frekvensen (95 % konfidensintervall) av icke-melanom hudcancer var 8,8 (6,0; 13,0) per 1 000 patientår hos adalimumabbehandlade patienter och 3,2 (1,3; 7,6) per 1 000 patientår hos kontrollpatienterna. Av dessa hudcancertyper förekom skivepitelcarcinom med frekvensen (95 % konfidensintervall) av 2,7 (1,4; 5,4) per 1 000 patientår hos adalimumabbehandlade patienter och 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 patientår hos kontrollpatienter. Frekvensen (95 % konfidensintervall) av lymfom var 0,7 (0,2; 2,7) per 1 000 patientår hos adalimumabbehandlade patienter och 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 patientår hos kontrollpatienter.

Vid kombination av den kontrollerade delen av dessa studier och pågående och avslutade öppna förlängningsstudier, med en medianlängd av ungefär 3,3 år och som inkluderar 6 427 patienter och mer än 26 439 patientår av behandling, så var malignitetsfrekvensen, andra än lymfom och icke-melanom hudcancer, ungefär 8,5 per 1 000 patientår. Den observerade frekvensen av icke-melanom hudcancer är ungefär 9,6 per 1 000 patientår, och den observerade frekvensen för lymfom är ungefär 1,3 per 1 000 patientår.

Efter marknadsföring, från januari 2003 till december 2010 och i huvudsak hos patienter med reumatoid artrit, är frekvensen av spontant rapporterade maligniteter ungefär 2,7 per 1 000 patientbehandlingsår. Den spontant rapporterade frekvensen för icke-melanom hudcancer och lymfom är ungefär 0,2 respektive 0,3 per 1 000 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 lupusnephrit eller fick symtom från CNS.

Lever och gallvägar

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Verkningsmekanism

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

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

Farmakodynamisk effekt

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Reumatoid artrit

Adalimumab har utvärderats i mer än 3 000 patienter i alla kliniska reumatoid artritstudier. Effekten och säkerheten av adalimumab vid behandling av reumatoid artrit undersöktes i fem randomiserade, dubbelblinda och välkontrollerade studier. Några patienter behandlades i upp till 120 månader.

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

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

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

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

RA-studie V utvärderade 799 metotrexatnaiva, 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.

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

Svar	RA-studie I ^{a**}		RA-studie II ^{a**}		RA-studie III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c N = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c N = 63	Placebo N = 11 0	Adalimumab ^b N = 113	Placebo/ MTX ^c N = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c N = 207
ACR 20						
6 månader	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 månader	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 månader	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 månader	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 månader	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 månader	-	-	-	-	4,5 %	23,2 %

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

^b 40 mg adalimumab administrerat varannan vecka

^c MTX = Metotrexat

^{**}p < 0,01, adalimumab jämfört med placebo

- Ej relevant

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

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

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

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

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

Tabell 9
ACR-svar i RA-studie V
(% av patienter)

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

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

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

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

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

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

Radiografisk behandlingseffekt

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

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

Tabell 10
Genomsnittlig radiografisk förändring över 12 månader i RA studie III

	Placebo/MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg varannan vecka	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (95 % konfidensintervall ^b)	p-värde
Total Sharp score	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Erosion score	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
JSN^d score	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotrexat

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

^c Baserat på rank-analys

^d Joint Space Narrowing

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

Tabell 11
Genomsnittlig radiografisk förändring vid vecka 52 i RA-studie V

	MTX N = 257 (95 % konfidensintervall)	Adalimumab N = 274 (95 % konfidensintervall)	Adalimumab/MTX N = 268 (95 % konfidensintervall)	p- värde ^a	p- värde ^b	p- värde ^c
Total Sharp score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosion score	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN score	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

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

Efter 52 och 104 veckors behandling var procentandelen patienter utan progress (förändring från baslinjen i modifierad Total Sharp Score $\leq 0,5$) 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. Sjuuttonio (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 subkutan 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 subkutan varannan vecka som öppen behandling, och behandlades fortsättningsvis som non-responders i de dubbelblinda statistiska analyserna.

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

Tabell 12
Effektsvar i placebokontrollerad AS-studie – studie I
minskning av tecken och symtom

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

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

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Adalimumabbehandlade 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 nr-axSpA (medelvärde baslinjen av sjukdomsaktivitet (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI) var 6,4 för patienter som behandlades med adalimumab och 6,5 för de som fick placebo) och som ej hade svarat på eller var intoleranta mot ≥ 1 NSAID, eller hade en kontraindikation mot NSAID.

Trettiofire (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 nr-axSpA hos patienter behandlade med adalimumab jämfört med placebo (tabell 13).

Tabell 13
Effektsvar i placebokontrollerade nr-axSpA studie I

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

^a Assessments in SpondyloArthritis international Society

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d genomsnittlig ändring från baslinjen

^e N = 91 placebo och N = 87 adalimumab

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

^g N = 73 placebo och N = 70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ N = 84 placebo och adalimumab

^j N = 82 placebo och N = 85 adalimumab

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

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

Hämmande av inflammation

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

Livskvalitet och fysisk funktion

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

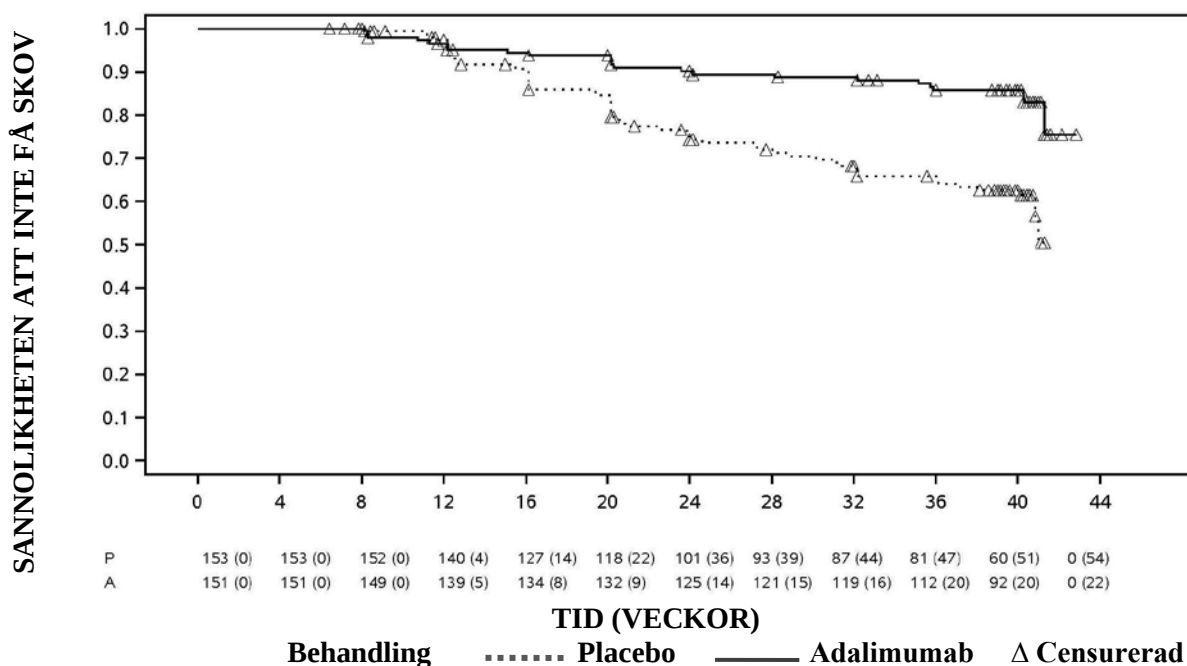
Nr-axSpA studie II

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

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

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

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



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

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

Vid vecka 68 uppvisade patienter som fått kontinuerlig adalimumab-behandling statistisk signifikanta förbättringar av tecken och symtom på aktiv nr-axSpA jämfört med patienter i utsättningsgruppen under den dubbelblinda perioden av studien (tabell 14).

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

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

^a Assessment of SpondyloArthritis international Society

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

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

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

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

Psoriasisartrit

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

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

Tabell 15
ACR-svar i placebokontrollerade psoriasisartritstudier
(% av patienter)

Svar	PsA-studie I		PsA-studie II	
	Placebo N = 162	Adalimumab N = 151	Placebo N = 49	Adalimumab N = 51
ACR 20				
Vecka 12	14 %	58 %***	16 %	39 %*
Vecka 24	15 %	57 %***	-	-
ACR 50				
Vecka 12	4 %	36 %***	2%	25 %***
Vecka 24	6 %	39 %***	-	-
ACR 70				
Vecka 12	1 %	20 %***	0 %	14 %*
Vecka 24	1 %	23 %***	-	-

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

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

- Ej tillämbart

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

Radiografiska förändringar utvärderades i psoriasisartrit-studierna. Röntgenundersökning av händer, handleder och fötter gjordes vid baslinje och vecka 24 under den dubbelblinda perioden då patienterna fick adalimumab eller placebo och vid vecka 48 då alla patienterna fick adalimumab under den öppna

delen av studien. En modifierad Total Sharp Score (mTSS) användes, som inkluderade distala interfalangeala leder (d.v.s. inte identisk med TSS som används för reumatoid artrit).

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

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

Adalimumabbehandlade 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

Adalimumabsäkerhet och effekt studerades hos vuxna patienter med kronisk plackpsoriasis (≥ 10 % BSA = Body Surface Area engagemang och Psoriasis Area och Severity Index (PASI) ≥ 12 eller ≥ 10) som var aktuella för systembehandling eller ljusbehandling i randomiserade, dubbelblinda studier. Av de patienter som påbörjade Psoriasisstudie 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 dubbelblindad studie (Psoriasisstudie III).

Psoriasisstudie I (REVEAL) utvärderade 1 212 patienter inom tre behandlingsperioder. I period A, fick patienter placebo eller adalimumab med en startdos av 80 mg följt av 40 mg varannan vecka som påbörjades en vecka efter startdosen. Efter 16 veckors behandling fick de patienter som uppnådde minst PASI 75 (förbättring av PASI med minst 75 % jämfört med baslinje/utgångsvärdet), gå in i period B och fick ”öppen label/behandling” med 40 mg adalimumab varannan vecka. Patienter som bibehöll $\geq$ PASI 75 vid vecka 33 och som ursprungligen randomiserades till aktiv behandling i Period A, rerandomiserades i period C till 40 mg adalimumab varannan vecka eller placebo i ytterligare 19 veckor. För alla behandlingsgrupper var medelvärde på baslinjen PASI 18,9 och värdet på baslinjen för PGA varierade från ”måttlig” (53 % av de inkluderade patienterna) till ”svår” (41 %) till ”mycket svår” (6 %).

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

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

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

Tabell 16
Ps-studie I (REVEAL) – effekresultat vid 16 veckor

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

^a Procent av patienter som uppnår PASI 75 beräknades som en centrerad justerad frekvens

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

Tabell 17
Ps-studie II (CHAMPION) – effekresultat vid 16 veckor

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 N (%)	Adalimumab 40 mg varannan vecka N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: utläkt/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a p < 0,001 adalimumab jämfört med placebo

^b p < 0,001 adalimumab jämfört med metotrexat

^c p < 0,01 adalimumab jämfört med placebo

^d p < 0,05 adalimumab jämfört med metotrexat

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

Totalt 223 patienter som hade ett PASI 75-svar vid vecka 16 och vecka 33 fick kontinuerlig adalimumabbehandling i 52 veckor i psoriasisstudie 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 dosökade, 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.

Psoriasisstudie 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 Imraldi följt av 40 mg varannan vecka (med start en vecka efter startdosen) eller placebo under 26 veckor följt av en öppen förlängningsstudie med adalimumabbehandling i ytterligare 26 veckor. För bedömning av graden av nagelpsoriasis användes Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) och Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (se tabell 18). Adalimumab visade på en fördelaktig behandlingseffekt hos patienter med nagelpsoriasis med olika grad av hudinvolvering ($BSA \geq 10\%$ [60 % av patienterna] och $BSA < 10\%$ och $\geq 5\%$ [40 % av patienterna]).

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

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

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

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

Hidradenitis suppurativa

Adalimumab säkerhet och effekt utvärderades i randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade studier och i en öppen förlängningsstudie 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. Genomsnittlig exponering 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
Effektresultat vid 12 veckor, HS-studie I och II

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

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

^a Hos alla randomiserade patienter

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

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

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

Tabell 20
**Andel patienter^a som uppnått HiSCR^b vid vecka 24 och 36 efter ändrad behandling från
adalimumab varje vecka vid vecka 12**

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

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

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

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

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

Crohns sjukdom

Säkerhet och effekt av adalimumab utvärderades hos över 1 500 patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom (Crohns sjukdom aktivitets index (CDAI) ≥ 220 och ≤ 450) i randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier. Samtidig behandling med stabila doser av aminosalicylater, kortikosteroider och/eller immunmodulerande 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-antagonistnaiva patienter till en av fyra behandlingsgrupper; placebo vid vecka 0 och 2, 160 mg adalimumab vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2, 80 mg vid vecka 0 och 40 mg vid vecka 2, och 40 mg vid vecka 0 och 20 mg vid vecka 2. I CD-studie II randomiserades 325 patienter som hade slutat svara på behandling med eller var intoleranta mot infliximab till behandling med antingen 160 mg adalimumab vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2 eller placebo vid veckorna 0 och 2. De primära patienter som inte svarade primärt uteslöts från studierna och därför utvärderades dessa patienter inte ytterligare.

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

CD-studie I och CD-studie II induktion av remission och behandlingssvar visas i tabell 21.

Tabell 21
Induktion av klinisk remission och svar
(% av patienter)

	CD-studie I: infliximabnaiva patienter			CD-studie II: infliximaberfarna patienter	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Vecka 4					
Klinisk remission	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Kliniskt svar (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

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

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

Tabell 22
Längden på klinisk remission och svar

(% av patienter)

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

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

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

^a Av de som fick kortikosteroider vid baslinje

Av de patienter som inte hade svarat vid vecka 4, hade 43 % av adalimumabbehandlade patienter svarat vid vecka 12 jämfört med 30 % av placebobebehandlade 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 adalimumabbehandling. 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 adalimumabbehandlade grupperna jämfört med placebogruppen.

Ulcerös kolit

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

I studie UC-I, randomiserades 390 TNF-antagonistnaiva patienter till att få antingen placebo vecka 0 och 2, 160 mg adalimumab vecka 0 följt av 80 mg vecka 2 eller 80 mg vecka 0 följt av 40 mg vecka 2. Efter vecka 2 fick patienterna i de två grupperna med adalimumab 40 mg varannan vecka.

Klinisk remission (definierad som "Mayo score" ≤ 2 utan någon subscore >) 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). I studie UC-II var de som behandlades med adalimumab och var i remission vid vecka 8, 21/41 (51 %) i remission vid vecka 52.

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

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

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

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

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

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

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

^a Av dem som fick kortikosteroider vid baslinjen

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

Hos ungefär 40 % av patienterna i studie UC-II hade tidigare anti-TNF-behandling med infliximab misslyckats. Effekten med adalimumab hos dessa patienter var mindre jämfört med den hos anti-TNF-naiva 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 immunsuppressivt läkemedel i stabila doser var tillåtet.

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

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

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

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

Klinisk respons

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

Tabell 24
Tid till behandlingssvikt i studierna UV I och UV II

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

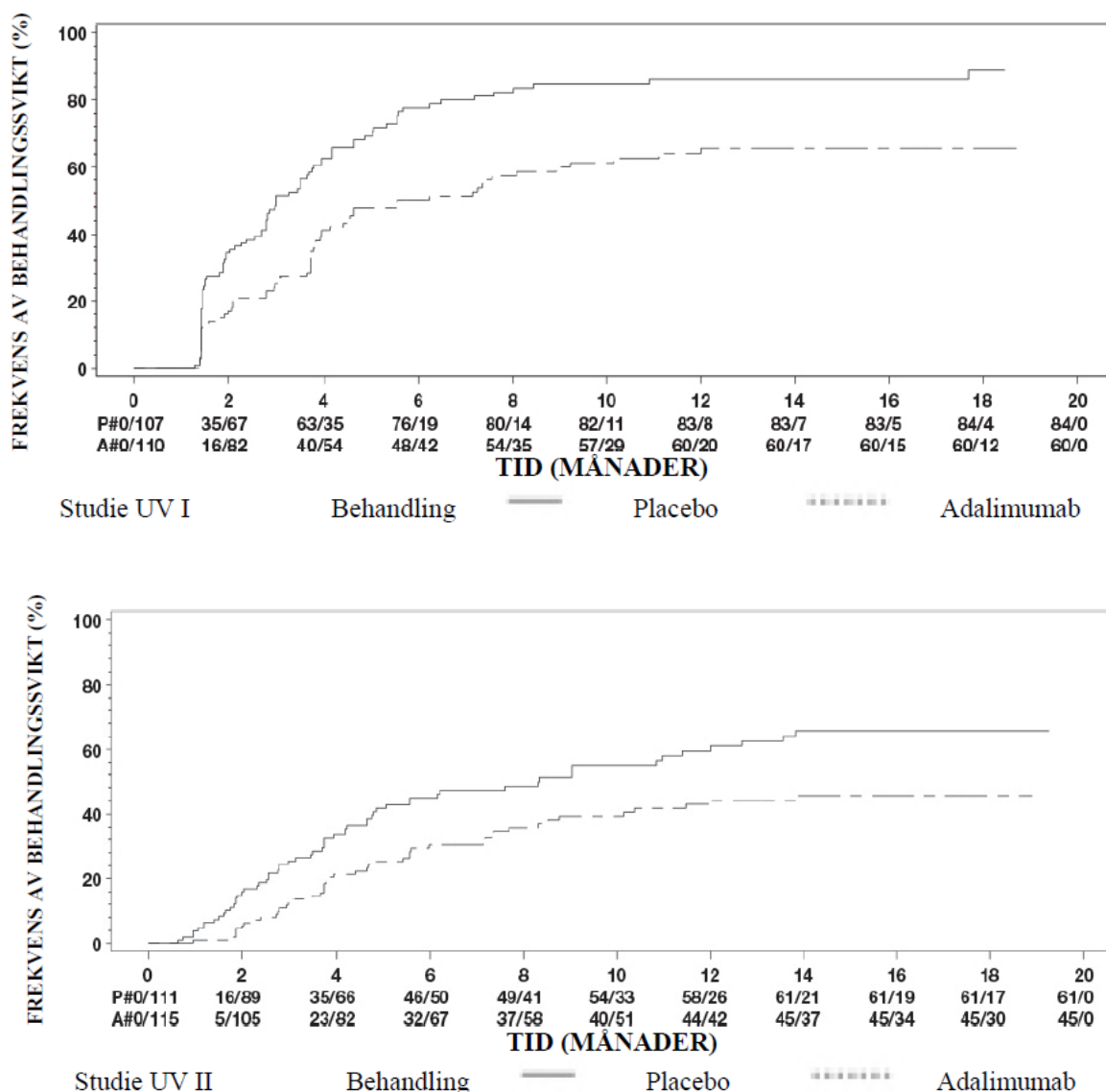
OBS: Behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I), eller vid eller efter vecka 2 (studie UV II) räknades som en incident. Bortfall på grund av andra skäl än behandlingssvikt censurerades vid tidpunkten då bortfallet skedde.

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

^b Dubbelsidigt P-värde från log rank test

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

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



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

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

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

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

Livskvalitet

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

Immunogenicitet

Antikroppar mot adalimumab kan bildas under behandling med adalimumab. Bildning av anti-adalimumabantikroppar 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, parallellgruppsstudie 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 icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och/eller prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eller maximalt 10 mg/dag). I OL LI-fasen fick alla patienter 24 mg/m² upp till maximalt 40 mg adalimumab varannan vecka under 16 veckor. Fördelning av patienter i ålder och minimum, median och maximum doser som administrerades under OL LI-fasen presenteras i tabell 25.

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

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

Patienter som uppvisade ett pediatrikt ACR 30-svar vid vecka 16, kvalificerades till att randomisera in i den dubbelblinda (DB) fasen och fick antingen adalimumab 24 mg/m² upp till maximalt 40 mg, eller placebo varannan vecka under ytterligare 32 veckor eller tills sjukdomsförsämring inträffade. Kriterier för sjukdomsförsämring definierades som en försämring av ≥ 30 % från baslinjen hos ≥ 3 av

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

Tabell 26
PedACR 30 svar i JIA-studien

Stratum	MTX		Utan MTX	
Fas				
OL LI 16 veckor				
Ped ACR 30-svar (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Effekt				
Dubbelblind 32 veckor	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Sjukdomsförsämring i slutet av vecka 32 ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Mediantid för sjukdomsförsämring	> 32 veckor	20 veckor	> 32 veckor	14 veckor

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

^b $p = 0,015$

^c $p = 0,031$

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

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

pJIA II

Säkerhet och effekt av adalimumab utvärderades i en öppen multicenter studie hos 32 barn ($2 < 4$ år eller 4 år och uppåt med vikten < 15 kg) med måttlig till allvarlig, pågående polyartikulär JIA. Patienterna fick 24 mg/m^2 kroppsytta (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^2 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/m² kroppsytta av adalimumab upp till maximalt 40 mg varannan vecka subkutant i upp till ytterligare 192 veckor. Primära endpoint var den procentuella förändringen från baslinjen till vecka 12 av antalet aktiva leder med artrit (svullnad som inte beror på deformitet eller leder med inskränkt rörlighet plus smärta och/eller ömhet), vilket uppnåddes med genomsnittlig procentuell minskning på -62,6 % (median för procentuell förändring -88,9 %) hos patienter i adalimumabgruppen 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 adalimumabgruppen 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 ≥ 4 eller > 20 % BSA-engagemang eller > 10 % BSA-engagemang med mycket tjocka lesioner eller PASI ≥ 20 eller ≥ 10 med kliniskt relevant involvering av ansiktet, genitalierna eller händer/fötter) som inte kontrollerats tillfredställande med topikal behandling och solbehandling eller ljusbehandling.

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

Tabell 27
Effektresultat för pediatrika patienter med plackpsoriasis vid vecka 16

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

^a MTX = metotrexat

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

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

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

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

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 barnindikationerna vid liknande eller mer frekvent dosering (se avsnitt 5.2).

Pediatrika patienter med Crohns sjukdom

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

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

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

Tabell 28
Underhållsbehandling

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

Effekteresultat

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

Klinisk remission och kliniskt svar (definierad som en sänkning i PCDAI-score med minst 15 punkter från baslinjen) presenteras i tabell 29. Diskontinuering av kortikosteroider eller immunmodulatorer presenteras i tabell 30.

Tabell 29
Pediatrik CD-studie
PCDAI klinisk remission och svar

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

* p-värde för standarddos jämfört med lågdos

Tabell 30
Pediatrik CD-studie
Diskontinuering av kortikosteroider eller immunmodulerare och fistelremission

	Standarddos 40/20 mg varannan vecka	Lågdos 20/10 mg varannan vecka	P-värde¹
Diskontinuering kortikosteroider	N = 33	N = 38	
Vecka 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Vecka 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Diskontinuering av immunmodulerare²	N = 60	N = 57	
Vecka 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistelremission³	N = 15	N = 21	
Vecka 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Vecka 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p-värde för standarddos jämfört med lågdos

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

³ Definierad som stängning av alla fistlar som var öppna vid baslinjen under minst 2 efterföljande post-baslinjebesök

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

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

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

Pediatrika patienter med ulcerös kolit

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

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

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

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

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

Effektresultat

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

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

Tabell 31
Klinisk remission enligt PMS vid 8 veckor

	Adalimumab^a maximalt 160 mg Vecka 0/placebo vecka 1 N = 30	Adalimumab^{b, c} maximalt 160 mg vecka 0 och vecka 1 N = 47
Klinisk remission	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1 och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 ^c Inte inkluderat en öppen induktionsdos av adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 Obs 1: Båda induktionsgrupperna fick 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) vecka 4 och vecka 6 Obs 2: Patienter med saknade värden vecka 8 ansågs inte ha uppnått endpoint		

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

Tabell 32
Effektresultat vid 52 veckor

	Adalimumab^a maximalt 40 mg varannan vecka N = 31	Adalimumab^b maximalt 40 mg varje vecka N = 31
Klinisk remission hos vecka 8 PMS-responders	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinisk respons hos vecka 8 PMS-responders	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Slemhinne­läkning hos vecka 8 PMS-responders	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinisk remission hos vecka 8 PMS-remittenter	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Kortikosteroidfri remission hos vecka 8 PMS-responders ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)

^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka

^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka

^c Hos patienter som fick samtidig behandling med kortikosteroider vid baslinjen

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

Ytterligare utforskande effekt-endpoints inkluderade kliniskt svar enligt PUCAI (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (definierat som en minskning av PUCAI $\geq$ 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	
	Adalimumab^a maximalt 160 mg vecka 0/ placebo vecka 1 N = 30	Adalimumab^{b,c} maximalt 160 mg vecka 0 och vecka 1 N = 47
Klinisk remission enligt PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Kliniskt svar enligt PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Vecka 52	
	Adalimumab^d maximalt 40 mg varannan vecka N = 31	Adalimumab^e maximalt 40 mg varje vecka N = 31
Kliniskt remission enligt PUCAI hos vecka 8 PMS-responders	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Kliniskt svar enligt PUCAI hos vecka 8 PMS-responders	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

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

Av de adalimumabbbehandlade 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

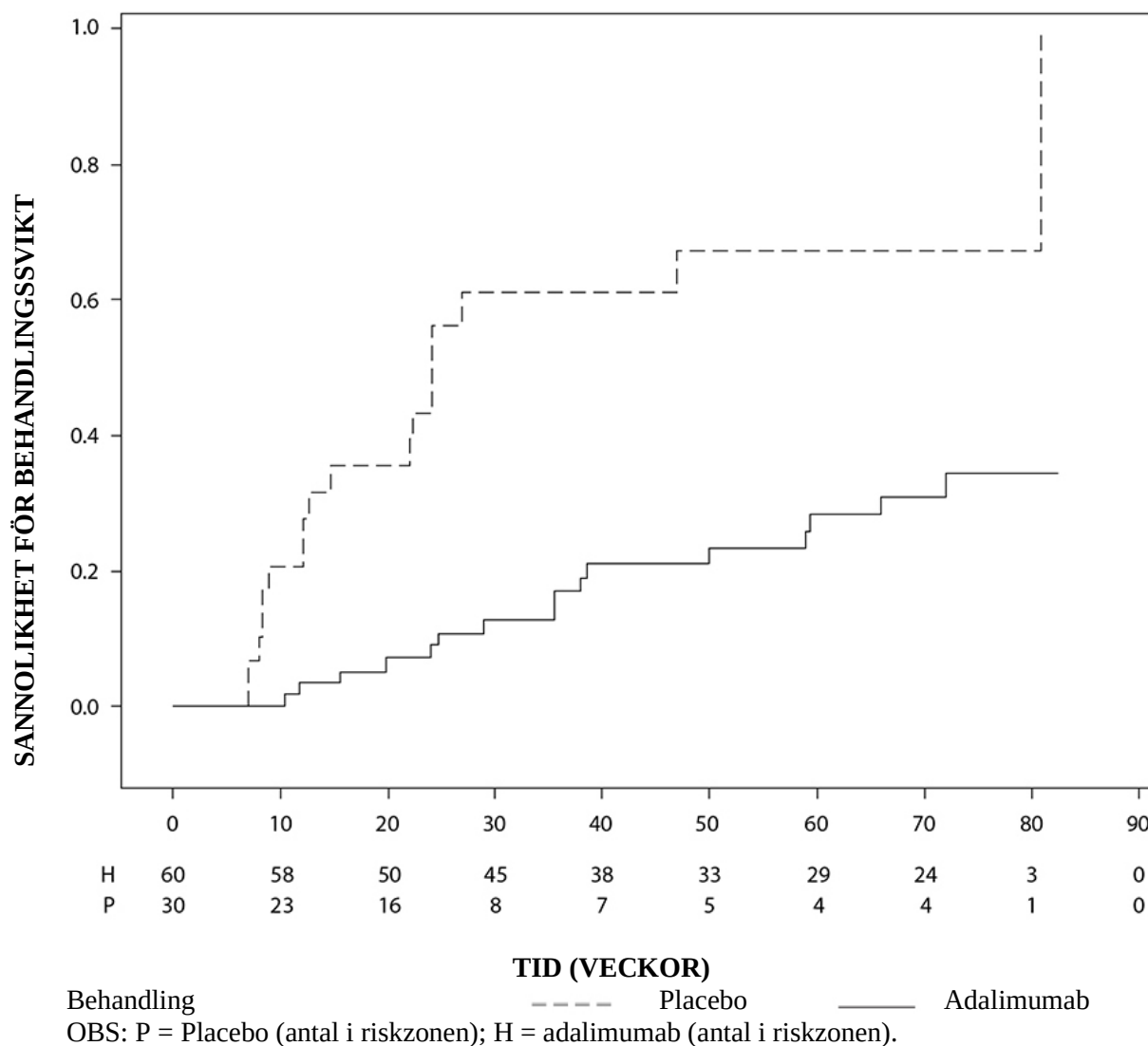
Adalimumabs säkerhet och effekt utvärderades i en randomiserad, dubbelmaskerad, kontrollerad studie med 90 pediatrika patienter från 2 till < 18 års ålder med aktiv JIA-associerad icke-infektiös främre uveit och som inte svarat på minst 12 veckors behandling med metotrexat. Patienterna fick antingen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

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

Kliniskt svar

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

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



5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

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

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

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

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

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

Hos vuxna patienter med hidradenitis suppurativa ger en dos av 160 mg 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. Medelvärden för dalkoncentrationen vid steady state vid vecka 12 till vecka 36 var ungefär 8 till 10 µg/ml vid behandling med adalimumab 40 mg varje vecka.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exponerings-responsförhållande hos pediatrika patienter

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

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

Eliminering

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

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Adalimumab har inte studerats hos denna patientpopulation.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

En embryofetal utvecklingstoxicitets-/perinatal utvecklingsstudie har utförts på cynomolgusapor med doser på 0, 30 och 100 mg/kg (9-17 apor/grupp) och inga tecken på fosterskador beroende av adalimumab, kunde påvisas. Varken karcinogenicitetsstudier 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

Natriumcitrat
Citronsyramonohydrat
Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Sorbitol
Polysorbat 20
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

42 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

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

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Imraldi 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

0,8 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta (typ I-glas) för engångsbruk med en nål av rostfritt stål, ett styvt nålskydd, en gummikolv (klorobutyl), en kolvstång, en sprut kropp med säkerhetsskydd och en fingerfläns för patientanvändning.

Förpackning med:

- 1 förfylld spruta och 2 spritsuddar
- 2 förfyllda sprutor och 1 spritsudd för varje injektionspenna
- 4 förfyllda sprutor och 1 spritsudd för varje injektionspenna
- 6 förfyllda sprutor och 1 spritsudd för varje injektionspenna

Imraldi 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

0,8 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna för engångsbruk med en förfylld spruta. Sprutan i injektionspennan är tillverkad av typ I-glas med en nål av rostfritt stål, ett styvt nålskydd, en gummikolv (klorobutyl).

Förpackningar med:

- 1 förfylld injektionspenna och 2 spritsuddar
- 2 förfyllda injektionspennor och 1 spritsudd för varje injektionspenna
- 4 förfyllda injektionspennor och 1 spritsudd för varje injektionspenna
- 6 förfyllda injektionspennor och 1 spritsudd för varje injektionspenna

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Imraldi 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

EU/1/17/1216/001
EU/1/17/1216/002
EU/1/17/1216/003
EU/1/17/1216/004

Imraldi 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

EU/1/17/1216/005
EU/1/17/1216/006
EU/1/17/1216/007
EU/1/17/1216/008

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 augusti 2017
Datum för den senaste förnyelsen: 29 april 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Imraldi 40 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 0,8 ml endos injektionsflaska innehåller 40 mg adalimumab.

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

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 20,0 mg sorbitol.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).
Klar till opalescent, färglös till ljusbrun lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Imraldi 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). Imraldi 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

Imraldi 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).

Pediatriiska patienter med plackpsoriasis

Imraldi 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 (HS)

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

Pediatriiska patienter med Crohns sjukdom

Imraldi 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 immunmodulerare eller som är intoleranta mot eller har kontraindikationer mot sådan behandling.

Pediatrika patienter med ulcerös kolit

Imraldi är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv ulcerös kolit hos pediatrika 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.

Pediatrika patienter med uveit

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

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

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

Dosering

Pediatrik population

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit från 2 års ålder

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

Tabell 1. Imraldi 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.

Entesitrelaterad artrit

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

Tabell 2. Imraldi 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.

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

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

Tabell 3. Imraldi 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 längre än 16 veckor ska noga övervägas hos patienter som inte svarat på behandlingen inom den tidsperioden.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrika patienter med Crohns sjukdom

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

Tabell 4. Imraldi dosering för pediatrika patienter med Crohns sjukdom

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

De patienter som uppvisar ett otillräckligt terapisvar kan ha fördel av att höja dosen till:

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

Fortsatt behandling ska noga övervägas hos patienter som ej svarar efter 12 veckor.

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

Pediatrik ulcerös kolit

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

Tabell 5. Imraldi dosering för pediatrika patienter med ulcerös kolit

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

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

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

Pediatrik uveit

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

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

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

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

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

Försämrad njur- och/eller leverfunktion

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

Administreringssätt

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

En 40 mg förfylld injektionspenna och en 40 mg förfylld spruta finns också tillgänglig för patienter för att administrera en full dos på 40 mg.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

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

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

Behandling med Imraldi 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 Imraldi-behandling övervägas före behandlingen påbörjas (se *Andra opportunistiska infektioner*).

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

Allvarliga infektioner

Allvarliga infektioner, inklusive sepsis, p.g.a. 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 septikemi. Sjukhusinläggning eller dödlig utgång associerad med infektioner har rapporterats.

Tuberkulos

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

Före behandlingsstart med Imraldi 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 immunsuppressiv 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 immunsupprimerade.

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

I alla situationer som beskrivs nedan ska risk-nyttabalansen 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 Imraldi-behandling påbörjas i enlighet med gällande lokala riktlinjer.

Användning av anti-tuberkulosprofylax ska också övervägas före behandlingsstart med Imraldi 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 Imraldi).

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 Imraldi-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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi avbrytas och effektiv antiviral behandling och lämplig ytterligare behandling påbörjas.

Neurologiska händelser

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

Allergiska reaktioner

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

Immunsuppression

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

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

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

Maligniteter, vissa med dödlig utgång, har rapporterats bland barn, ungdomar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlats med TNF-antagonister (behandlingsstart ≤ 18 års ålder), inklusive adalimumab efter marknadsföring. Ungefär hälften av fallen var lymfom. De andra fallen representerade olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter vanligtvis associerade med immunsuppression. 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 Imraldi kan inte uteslutas (se avsnitt 4.8).

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

Alla patienter och speciellt de patienter som har behandlats med betydande mängd immunsuppressiv behandling eller psoriasispatienter som behandlats med PUVA ska undersökas för förekomsten av icke-melanom hudcancer före och under behandling med Imraldi. Melanom och Merkelcellscarcinom 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 Imraldi. Behandlingsuppehåll med Imraldi ska övervägas hos patienter med konstaterad signifikant hematologisk avvikelse.

Vaccinationer

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

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

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

Kronisk hjärtsvikt

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

Autoimmuna processer

Behandling med Imraldi kan resultera i bildning av autoimmuna antikroppar. Långtidseffekten av adalimumabbehandling för utvecklande av autoimmuna sjukdomar är okänd. Om en patient utvecklar symtom som påminner om lupusliknande syndrom efter behandling med Imraldi och är positiv för antikroppar mot dubbelsträngat DNA, ska ytterligare behandling med Imraldi 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 Imraldi-behandling bör övervakas noggrant för infektioner och adekvat behandling bör insättas. Det finns begränsad erfarenhet gällande säkerhet bland patienter som genomgår proteskirurgi under pågående adalimumabbehandling.

Tunntarmsobstruktioner

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

Äldre

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

Pediatrisk population

Se vaccinationer ovan.

Hjälpämnen med känd effekt

Sorbitol

Detta läkemedel innehåller 20 mg sorbitol per injektionsflaska. Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium 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 Imraldi och anakinra rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 "Samtidig administrering av biologiska DMARDs eller TNF-antagonister").

Kombinationen av Imraldi 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 Imraldi.

Graviditet

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

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

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

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

Adalimumab kan överföras via placenta till serum hos nyfödda barn som är födda av kvinnor som behandlats med adalimumab under graviditet. Som en följd kan dessa nyfödda barn ha en ökad risk för infektion. Administrering av levande vaccin (t.ex. BCG vaccin) till nyfödda som har exponerats för

adalimumab i livmodern rekommenderas inte i 5 månader efter moderns sista adalimumabinjektion under sin graviditet.

Amning

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

Fertilitet

Prekliniska data på fertilitetseffekter av adalimumab finns ej tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Imraldi kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Svindel och försämrad syn kan inträffa vid administrering av Imraldi (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 artritpatienter med kort- och långvarig sjukdomshistoria, juvenil idiopatisk artritpatienter (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 3 801 patienter som erhållit placebo eller aktiv jämförande substans under den kontrollerade studieperioden.

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

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

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

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

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

Pediatrisk population

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

Lista över biverkningar i tabellform

Följande lista med biverkningar är baserad på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenheter efter marknadsföring och visas i tabell 7 nedan, uppdelade i organklasser och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data). Inom varje frekvensgruppering redovisas biverkningar i fallande allvarlighetsgrad. Den högsta frekvensen som setts inom de olika indikationerna har inkluderats. En asterisk (*) syns i kolumnen för organklass om ytterligare information finns att hitta någon annanstans i avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8.

Tabell 7
Biverkningar

Organklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer*	Mycket vanliga	Luftvägsinfektioner (inklusive nedre och övre luftvägsinfektion, pneumoni, sinusit, faryngit, nasofaryngit och herpesviruspneumoni)
	Vanliga	Systemiska infektioner (inklusive sepsis, candida och influensa), intestinala infektioner (inklusive viral gastroenterit), hud och mjukdelsinfektion (inklusive paronyki, cellulit, impetigo, nekrotiserande fasciit och herpes zoster), öroninfektioner, orala infektioner (inklusive herpes simplex, oral herpes och tandinfektioner), infektioner i reproduktionsorganen (inklusive vulvovaginal mykotisk infektion), urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit), svampinfektioner, ledinfektioner
	Mindre vanliga	Neurologiska infektioner (inklusive viral meningit), opportunistiska infektioner och tuberkulos (inklusive koccidioidomykos, histoplasmos och mykobakterium avium komplex infektion), bakterieinfektion, ögoninfektion, divertikulit ¹⁾
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)*	Vanliga	Hudcancer exklusive melanom (inklusive basalcarcinom och skivepitelcancer), benign neoplasm
	Mindre vanliga	Lymfom**, solid organneoplasm (inklusive bröstcancer, lungneoplasm och tyroidea neoplasm), melanom**
	Sällsynt	Leukemi ¹⁾
	Ingen känd frekvens	Hepatospleniskt T-cellslymfom ¹⁾ , Merkelcellscarcinom (neuroendokrin carcinom i huden) ¹⁾ , Kaposi sarkom
Blodet och lymfsystemet*	Mycket vanliga	Leukopeni (inklusive neutropeni och agranulocytos), anemi

Organklass	Frekvens	Biverkningar
	Vanliga	Leukocytos, trombocytopeni
	Mindre vanliga	Idiopatisk trombocytopen purpura
	Sällsynta	Pancytopeni
Immunsystemet*	Vanliga	Hypersensitivitet, allergier (inklusive säsongallergi)
	Mindre vanliga	Sarkoidos ¹⁾ , Vaskulit
	Sällsynta	Anafylaxi ¹⁾
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Förhöjda lipider
	Vanliga	Hypokalemi, förhöjda urinsyror, avvikande natrium i blod, hypokalcemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering
Psykiska störningar	Vanliga	Humörsvängningar (inklusive depression), ångest, sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet*	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Parestesi (inklusive hypoastesi), migrän, nervrotskompression
	Mindre vanliga	Cerebrovaskulär olycka ¹⁾ , tremor, neuropati
	Sällsynta	Multipel skleros, demyeliniserande sjukdomar (t.ex. optisk neurit, Guillain-Barrés syndrom) ¹⁾
Ögon	Vanliga	Synnedstättning, konjunktivit, blefarit, ögonsvullnad
	Mindre vanliga	Diplopi
Öron och balansorgan	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Dövhhet, tinnitus
Hjärtat*	Vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Hjärtinfarkt ¹⁾ , arytmi, kronisk hjärtsvikt
	Sällsynta	Hjärtstillestånd
Blodkärl	Vanliga	Hypertension, rodnad, hematoma
	Mindre vanliga	Aortaaneurysm, vaskulär artäroklusion, tromboflebit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum*	Vanliga	Astma, dyspné, hosta
	Mindre vanliga	Pulmonell embolism ¹⁾ ,

Organklass	Frekvens	Biverkningar
		interstitiell lungsjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom, pneumonit, pleural effusion ¹⁾
	Sällsynta	Pulmonell fibros ¹⁾
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärtor, illamående och kräkning
	Vanliga	Gastrointestinal blödning, dyspepsi, gastroesofageal reflux sjukdom, Sicca-syndrom
	Mindre vanliga	Pankreatit, dysfagi, ansiktssvullnad
	Sällsynta	Intestinal perforation ¹⁾
Lever och gallvägar*	Mycket vanliga	Förhöjda leverenzymmer
	Mindre vanliga	Kolecystit och kolelitis, leversteatos, förhöjt bilirubin
	Sällsynta	Hepatit, reaktivering av hepatit B ¹⁾ , autoimmun hepatit ¹⁾
	Ingen känd frekvens	Leversvikt ¹⁾
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag (inklusive exfoliativa hudutslag)
	Vanliga	Nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis (inklusive palmoplantar pustular psoriasis) ¹⁾ , urtikaria, blåmärken (inklusive purpura), dermatit (inklusive eksem), sköra naglar, hyperhidros, alopeci ¹⁾ , pruritus
	Mindre vanliga	Nattsvettningar, ärr
	Sällsynta	Erytema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnsons syndrom ¹⁾ , angioödem ¹⁾ , kutan vaskulit ¹⁾ , lichenoida hudreaktioner ¹⁾
	Ingen känd frekvens	Förvärrande av dermatomyositis symtom ¹⁾
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta
	Vanliga	Muskelspasmer (inklusive förhöjt blodkreatininfosfokinas)
	Mindre vanliga	Rabdomyolys, Systemisk lupus erytematos
	Sällsynta	Lupusliknande syndrom

Organklass	Frekvens	Biverkningar
Njurar och urinvägar	Vanliga	Försämrad njurfunktion, hematuri
	Mindre vanliga	Nokturi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Erektill dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*	Mycket vanliga	Reaktion vid injektionsstället (inklusive erytem vid injektionsstället)
	Vanliga	Bröstsmärta, ödem, feber ¹⁾
	Mindre vanliga	Inflammation
Undersökningar*	Vanliga	Koagulations och blödningsstörningar (inklusive förlängd aktiverad partiell tromboplastintid), Positivt autoantikroppstest (inklusive dubbelsträngad DNA), förhöjt blodlaktatdehydrogenas
	Ingen känd frekvens	Viktökning ²⁾
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Försämrad läkning

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

** Inklusive öppna förlängningsstudier

¹⁾ Inklusive spontanrapporterad data

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

Hidradenitis suppurativa

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

Uveit

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

Förklaring av utvalda biverkningar

Reaktioner på injektionsstället

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

Infektioner

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

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

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

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

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

Under de kontrollerade delarna av de pivotala adalimumabstudierna hos vuxna som var minst 12 veckor långa hos patienter med måttlig till allvarligt aktiv reumatoid artrit, ankyloserande spondylit, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS, psoriasisartrit, psoriasis, hidradenitis suppurativa, Crohns sjukdom, ulcerös kolit och uveit sågs andra maligniteter än lymfom och icke-melanom hudcancer till en frekvens (95 % konfidensintervall) av 6,8 (4,4; 10,5) per 1 000 patientår hos 5 291 adalimumabbehandlade patienter, jämfört med frekvensen 6,3 (3,4; 11,8) per 1 000 patientår hos 3 444 kontrollpatienter (medianlängd för behandling var 4,0 månader för adalimumab och 3,8 månader för kontrollbehandlade patienter). Frekvensen (95 % konfidensintervall) av icke-melanom hudcancer var 8,8 (6,0; 13,0) per 1 000 patientår hos adalimumabbehandlade patienter och 3,2 (1,3; 7,6) per 1 000 patientår hos kontrollpatienterna. Av dessa hudcancertyper förekom skivepitelcarcinom med frekvensen (95 % konfidensintervall) av 2,7 (1,4; 5,4) per 1 000 patientår hos adalimumabbehandlade patienter och 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 patientår hos kontrollpatienter. Frekvensen (95 % konfidensintervall) av lymfom var 0,7 (0,2; 2,7) per 1 000 patientår hos adalimumabbehandlade patienter och 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 patientår hos kontrollpatienter.

Vid kombination av den kontrollerade delen av dessa studier och pågående och avslutade öppna förlängningsstudier, med en medianlängd av ungefär 3,3 år och som inkluderar 6 427 patienter och mer än 26 439 patientår av behandling, så var malignitetsfrekvensen, andra än lymfom och icke-melanom hudcancer, ungefär 8,5 per 1 000 patientår. Den observerade frekvensen av icke-melanom hudcancer är ungefär 9,6 per 1 000 patientår, och den observerade frekvensen för lymfom är ungefär 1,3 per 1 000 patientår.

Efter marknadsföring, från januari 2003 till december 2010 och i huvudsak hos patienter med reumatoid artrit, är frekvensen av spontant rapporterade maligniteter ungefär 2,7 per 1 000 patientbehandlingsår. Den spontant rapporterade frekvensen för icke-melanom hudcancer och lymfom är ungefär 0,2 respektive 0,3 per 1 000 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 lupusnephrit eller fick symtom från CNS.

Lever och gallvägar

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Verkningsmekanism

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

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

Farmakodynamisk effekt

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxna med reumatoid artrit

Adalimumab har utvärderats i mer än 3 000 patienter i alla kliniska reumatoid artritstudier. Effekten och säkerheten av adalimumab vid behandling av reumatoid artrit undersöktes i fem randomiserade, dubbelblinda och välkontrollerade studier. Några patienter behandlades i upp till 120 månader.

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

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

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

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

RA-studie V utvärderade 799 metotrexatnaiva, 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.

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

Svar	RA-studie I ^{a**}		RA-studie II ^{a**}		RA-studie III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c N = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c N = 63	Placebo N = 11 0	Adalimumab ^b N = 113	Placebo/ MTX ^c N = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c N = 207
ACR 20						
6 månader	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 månader	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 månader	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 månader	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 månader	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 månader	-	-	-	-	4,5 %	23,2 %

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

^b 40 mg adalimumab administrerat varannan vecka

^c MTX = Metotrexat

^{**}p < 0,01, adalimumab jämfört med placebo

- Ej relevant

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

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

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

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

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

Tabell 9
ACR-svar i RA-studie V
(% av patienter)

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

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

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

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

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

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

Radiografisk behandlingseffekt

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

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

Tabell 10
Genomsnittlig radiografisk förändring över 12 månader i RA studie III

	Placebo/MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg varannan vecka	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (95 % konfidensintervall ^b)	p-värde
Total Sharp score	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Erosion score	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
JSN^d score	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotrexat

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

^c Baserat på rank-analys

^d Joint Space Narrowing

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

Tabell 11
Genomsnittlig radiografisk förändring vid vecka 52 i RA-studie V

	MTX N = 257 (95 % konfidensintervall)	Adalimumab N = 274 (95 % konfidensintervall)	Adalimumab/MTX N = 268 (95 % konfidensintervall)	p- värde ^a	p- värde ^b	p- värde ^c
Total Sharp score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosion score	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN score	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

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

Efter 52 och 104 veckors behandling var procentandelen patienter utan progress (förändring från baslinjen i modifierad Total Sharp Score $\leq 0,5$) 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.

Plackpsoriasis hos vuxna

Adalimumabs säkerhet och effekt studerades hos vuxna patienter med kronisk plackpsoriasis ($\geq 10\%$ BSA = Body Surface Area engagemang och PASI ≥ 12 eller ≥ 10) som var aktuella för systembehandling eller ljusbehandling i randomiserade, dubbelblinda studier. Av de patienter som påbörjade Psoriasisstudie 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 dubbelblindad studie (Psoriasisstudie III).

Psoriasisstudie I (REVEAL) utvärderade 1 212 patienter inom tre behandlingsperioder. I period A, fick patienter placebo eller adalimumab med en startdos av 80 mg följt av 40 mg varannan vecka som påbörjades en vecka efter startdosen. Efter 16 veckors behandling fick de patienter som uppnådde minst PASI 75 (förbättring av PASI med minst 75 % jämfört med baslinje/utgångsvärdet), gå in i period B och fick "öppen label/behandling" med 40 mg adalimumab varannan vecka. Patienter som bibehöll $\geq$ PASI 75 vid vecka 33 och som ursprungligen randomiserades till aktiv behandling i Period A, rerandomiserades i period C till 40 mg adalimumab varannan vecka eller placebo i ytterligare 19 veckor. För alla behandlingsgrupper var medelvärde på baslinjen PASI 18,9 och värdet på baslinjen för PGA varierade från "måttlig" (53 % av de inkluderade patienterna) till "svår" (41 %) till "mycket svår" (6 %).

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

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

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

Tabell 12
Ps-studie I (REVEAL) – effektresultat vid 16 veckor

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

^a Procent av patienter som uppnår PASI 75 beräknades som en centrer justerad frekvens

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

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

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 N (%)	Adalimumab 40 mg varannan vecka N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: utläkt/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a p < 0,001 Adalimumab jämfört med placebo

^b p < 0,001 Adalimumab jämfört med metotrexat

^c p < 0,01 Adalimumab jämfört med placebo

^d p < 0,05 Adalimumab jämfört med metotrexat

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

Totalt 223 patienter som hade ett PASI 75-svar vid vecka 16 och vecka 33 fick kontinuerlig adalimumabbehandling i 52 veckor i psoriasisstudie 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 dosökade, 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.

Psoriasisstudie 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 Imraldi följt av 40 mg varannan vecka (med start en vecka efter startdosen) eller placebo under 26 veckor följt av en öppen förlängningsstudie med adalimumabbehandling i ytterligare 26 veckor. För bedömning av graden av nagelpsoriasis användes Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) och Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (se tabell 14). Adalimumab visade på en fördelaktig behandlingseffekt hos patienter med nagelpsoriasis med olika grad av hudinvolvering ($BSA \geq 10\%$ [60 % av patienterna] och $BSA < 10\%$ och $\geq 5\%$ [40 % av patienterna]).

Tabell 14
Ps-studie IV effekresultat vid 16, 26 och 52 veckor

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

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

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

Vuxna med hidradenitis suppurativa

Adalimumab säkerhet och effekt utvärderades i randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade studier och i en öppen förlängningsstudie 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. Genomsnittlig exponering 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
Effektresultat vid 12 veckor, HS-studie I och II

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

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

^a Hos alla randomiserade patienter

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

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

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

Tabell 16
Andel patienter^a som uppnått HiSCR^b vid vecka 24 och 36 efter ändrad behandling från adalimumab varje vecka vid vecka 12

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

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

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

Hos patienter som delvis svarat vid vecka 12, och som behandlats kontinuerligt med adalimumab varje vecka, var HiSCR vid vecka 48 68,3 % 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 %).

Vuxna med Crohns sjukdom

Säkerhet och effekt av adalimumab utvärderades hos över 1 500 patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom (Crohns sjukdom aktivitets index (CDAI) ≥ 220 och ≤ 450) i randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier. Samtidig behandling med stabila doser av aminosalicylater, kortikosteroider och/eller immunmodulerande 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-antagonistnaiva patienter till en av fyra behandlingsgrupper; placebo vid vecka 0 och 2, 160 mg adalimumab vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2, 80 mg vid vecka 0 och 40 mg vid vecka 2, och 40 mg vid vecka 0 och 20 mg vid vecka 2. I CD-studie II randomiserades 325 patienter som hade slutat svara på behandling med eller var intoleranta mot infliximab till behandling med antingen 160 mg adalimumab vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2 eller placebo vid veckorna 0 och 2. De primära patienter som inte svarade primärt uteslöts från studierna och därför utvärderades dessa patienter inte ytterligare.

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

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

Tabell 17
Induktion av klinisk remission och svar
(% av patienter)

	CD-studie I: infliximabnaiva patienter			CD-studie II: infliximaberfarna patienter	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Vecka 4					
Klinisk remission	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Kliniskt svar (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

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

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

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

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

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

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

^a Av de som fick kortikosteroider vid baslinje

Av de patienter som inte hade svarat vid vecka 4, hade 43 % av adalimumabbehandlade patienter svarat vid vecka 12 jämfört med 30 % av placebobebehandlade 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 adalimumabbehandling. 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 adalimumabbehandlade grupperna jämfört med placebogruppen.

Vuxna med 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 immunsuppressivt 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 inflammierade celler i främre kammaren (anterior chamber (AC) cell grade), gradering av grumlingar i glaskroppen (vitreous haze (VH) grade) och bäst korrigerad synskärpa (best corrected visual acuity (BCVA)).

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

Klinisk respons

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

Tabell 19
Tid till behandlingssvikt i studierna UV I och UV II

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

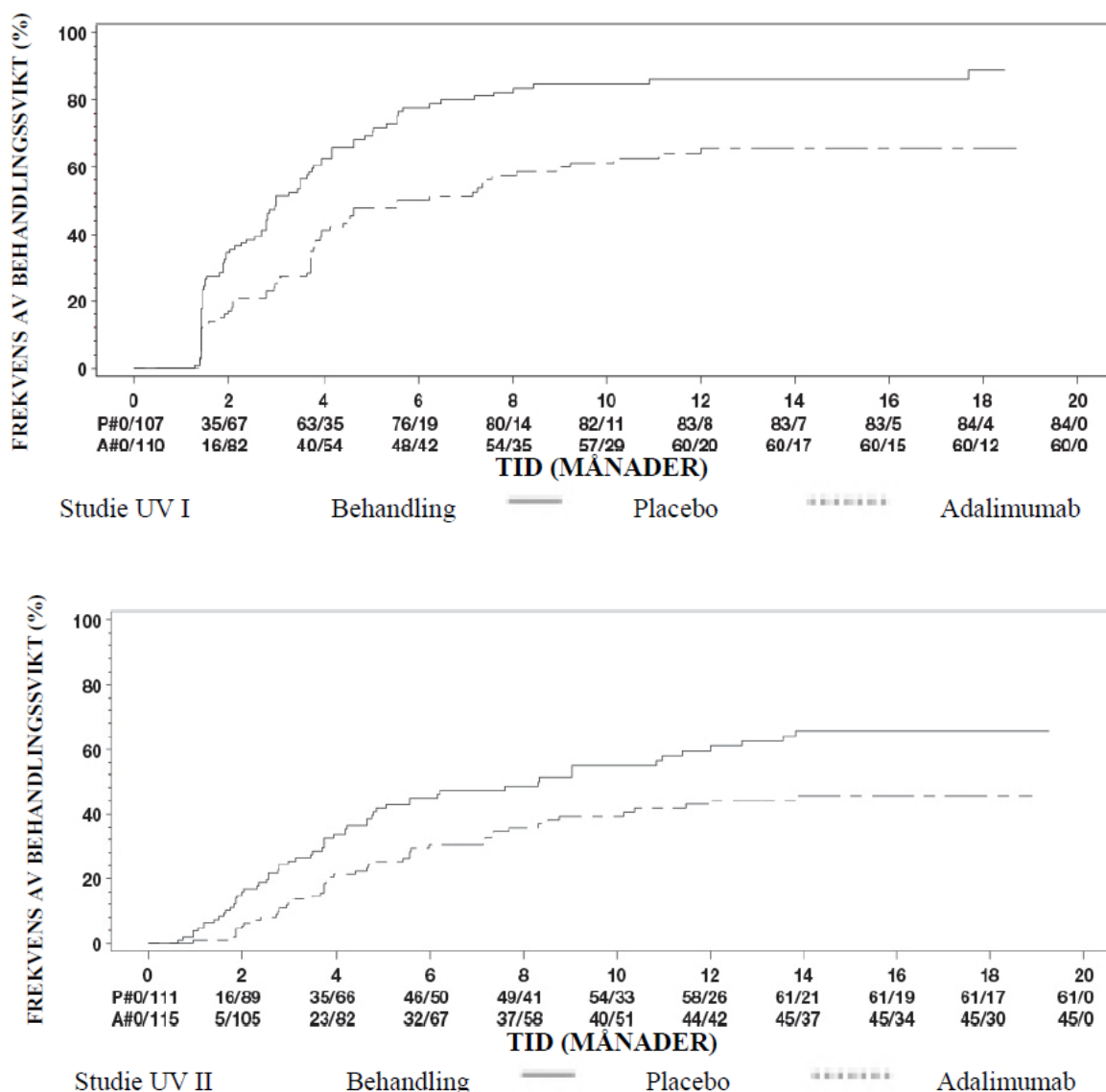
OBS: Behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I), eller vid eller efter vecka 2 (studie UV II) räknades som en incident. Bortfall på grund av andra skäl än behandlingssvikt censurerades vid tidpunkten då bortfallet skedde.

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

^b Dubbelsidigt P-värde från log rank test

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

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



OBS: P# = Placebo (antal incidenter/antal i riskzonen); A# = adalimumab (antal incidenter/antal i riskzonen)

I studie UV I observerades statistisk 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

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

Pediatrik population

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

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

pJIA I

Säkerhet och effekt av adalimumab utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind, parallellgruppsstudie 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 icke-steroid antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och/eller prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eller maximalt 10 mg/dag). I OL LI-fasen fick alla patienter 24 mg/m² upp till maximalt 40 mg adalimumab varannan vecka under 16 veckor. Fördelning av patienter i ålder och minimum, median och maximum doser som administrerades under OL LI-fasen presenteras i tabell 20.

Tabell 20
Fördelning av patienter avseende ålder och adalimumab doser som administrerades under OL LI-fasen

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

Patienter som uppvisade ett pediatrikt ACR 30-svar vid vecka 16, kvalificerades till att randomisera in i den dubbelblinda (DB) fasen och fick antingen adalimumab 24 mg/m² upp till maximalt 40 mg, eller placebo varannan vecka under ytterligare 32 veckor eller tills sjukdomsförsämring inträffade. Kriterier för sjukdomsförsämring definierades som en försämring av ≥ 30 % från baslinjen hos ≥ 3 av

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

Tabell 21
PedACR 30 svar i JIA-studien

Stratum	MTX		Utan MTX	
Fas				
OL LI 16 veckor				
Ped ACR 30-svar (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Effekt				
Dubbelblind 32 veckor	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Sjukdomsförsämring i slutet av vecka 32 ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Mediantid för sjukdomsförsämring	> 32 veckor	20 veckor	> 32 veckor	14 veckor

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

^b $p = 0,015$

^c $p = 0,031$

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

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

pJIA II

Säkerhet och effekt av adalimumab utvärderades i en öppen multicenter studie hos 32 barn ($2 < 4$ år eller 4 år och uppåt med vikten < 15 kg) med måttlig till allvarig, pågående polyartikulär JIA. Patienterna fick 24 mg/m^2 kroppsytta (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^2 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/m² kroppsytta av adalimumab upp till maximalt 40 mg varannan vecka subkutant i upp till ytterligare 192 veckor. Primära endpoint var den procentuella förändringen från baslinjen till vecka 12 av antalet aktiva leder med artrit (svullnad som inte beror på deformitet eller leder med inskränkt rörlighet plus smärta och/eller ömhet), vilket uppnåddes med genomsnittlig procentuell minskning på -62,6 % (median för procentuell förändring -88,9 %) hos patienter i adalimumabgruppen 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 adalimumabgruppen som stannade kvar i studien. Även om det inte var statistiskt signifikant, visade majoriteten av patienterna klinisk förbättring i sekundära endpoints såsom antalet entesititer, antalet ömma leder, antalet svullna leder, pediatrik ACR 50-svar och pediatrik ACR 70-svar.

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

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

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

Tabell 22
Effektresultat för pediatrika patienter med plackpsoriasis vid vecka 16

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

^a MTX = metotrexat

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

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

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

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

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 barnindikationerna vid liknande eller mer frekvent dosering (se avsnitt 5.2).

Pediatrika patienter med Crohns sjukdom

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

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

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

Tabell 23
Underhållsbehandling

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

Effektresultat

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

Klinisk remission och kliniskt svar (definierad som en sänkning i PCDAI-score med minst 15 punkter från baslinjen) presenteras i tabell 24. Diskontinuering av kortikosteroider eller immunmodulatorer presenteras i tabell 25.

Tabell 24
Pediatrik CD-studie
PCDAI klinisk remission och svar

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

* p-värde för standarddos jämfört med lågdos

Tabell 25
Pediatrik CD-studie
Diskontinuering av kortikosteroider eller immunmodulerare och fistelremission

	Standarddos 40/20 mg varannan vecka	Lågdos 20/10 mg varannan vecka	p-värde¹
Diskontinuering kortikosteroider	N = 33	N = 38	
Vecka 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Vecka 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Diskontinuering av immunmodulerare²	N = 60	N = 57	
Vecka 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistelremission³	N = 15	N = 21	
Vecka 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Vecka 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p-värde för standarddos jämfört med lågdos

² Immunsupprimerande behandling kunde endast avbrytas vid eller efter vecka 26 av prövaren om patienten ej nådde kriteriet för klinisk respons

³ Definierad som stängning av alla fistlar som var öppna vid baslinjen under minst 2 efterföljande post-baslinjebesök

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

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

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

Pediatrika patienter med ulcerös kolit

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

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

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

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

Patienter som uppfyllde kriterierna för sjukdomsutbrott vid eller efter vecka 12 randomiserades till att få en återinduktionsdos 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 ≤ 2 och ingen individuell subscore > 1) vecka 8 och klinisk remission enligt fullständig "Mayo score" (Full Mayo Score, FMS) (definierat som en "Mayo score" ≤ 2 och ingen individuell subscore > 1) vecka 52 hos patienter som uppnått kliniskt svar enligt PMS vecka 8.

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

Tabell 26
Klinisk remission enligt PMS vid 8 veckor

	Adalimumab^a maximalt 160 mg vecka 0/placebo vecka 1 N = 30	Adalimumab^{b, c} maximalt 160 mg vecka 0 och vecka 1 N = 47
Klinisk remission	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1 och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 ^c Inte inkluderat en öppen induktionsdos av adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 Obs 1: Båda induktionsgrupperna fick 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) vecka 4 och vecka 6 Obs 2: Patienter med saknade värden vecka 8 ansågs inte ha uppnått endpoint		

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

Tabell 27
Effektresultat vid 52 veckor

	Adalimumab^a maximalt 40 mg varannan vecka N = 31	Adalimumab^b maximalt 40 mg varje vecka N = 31
Klinisk remission hos vecka 8 PMS-responders	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinisk respons hos vecka 8 PMS-responders	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Slemhinne­läkning hos vecka 8 PMS-responders	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinisk remission hos vecka 8 PMS-remittenter	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Kortikosteroidfri remission hos vecka 8 PMS-responders ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)

^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka

^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka

^c Hos patienter som fick samtidig behandling med kortikosteroider vid baslinjen

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

Ytterligare utforskande effekt-endpoints inkluderade kliniskt svar enligt PUCAI (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (definierat som en minskning av PUCAI $\geq$ 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	
	Adalimumab^a maximalt 160 mg vecka 0/ placebo vecka 1 N = 30	Adalimumab^{b,c} maximalt 160 mg vecka 0 och vecka 1 N = 47
Klinisk remission enligt PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Kliniskt svart enligt PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Vecka 52	
	Adalimumab^d maximalt 40 mg varannan vecka N = 31	Adalimumab^e maximalt 40 mg varje vecka N = 31
Kliniskt remission enligt PUCAI hos vecka 8 PMS-responders	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Kliniskt svar enligt PUCAI hos vecka 8 PMS-responders	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

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

Av de adalimumabbbehandlade 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

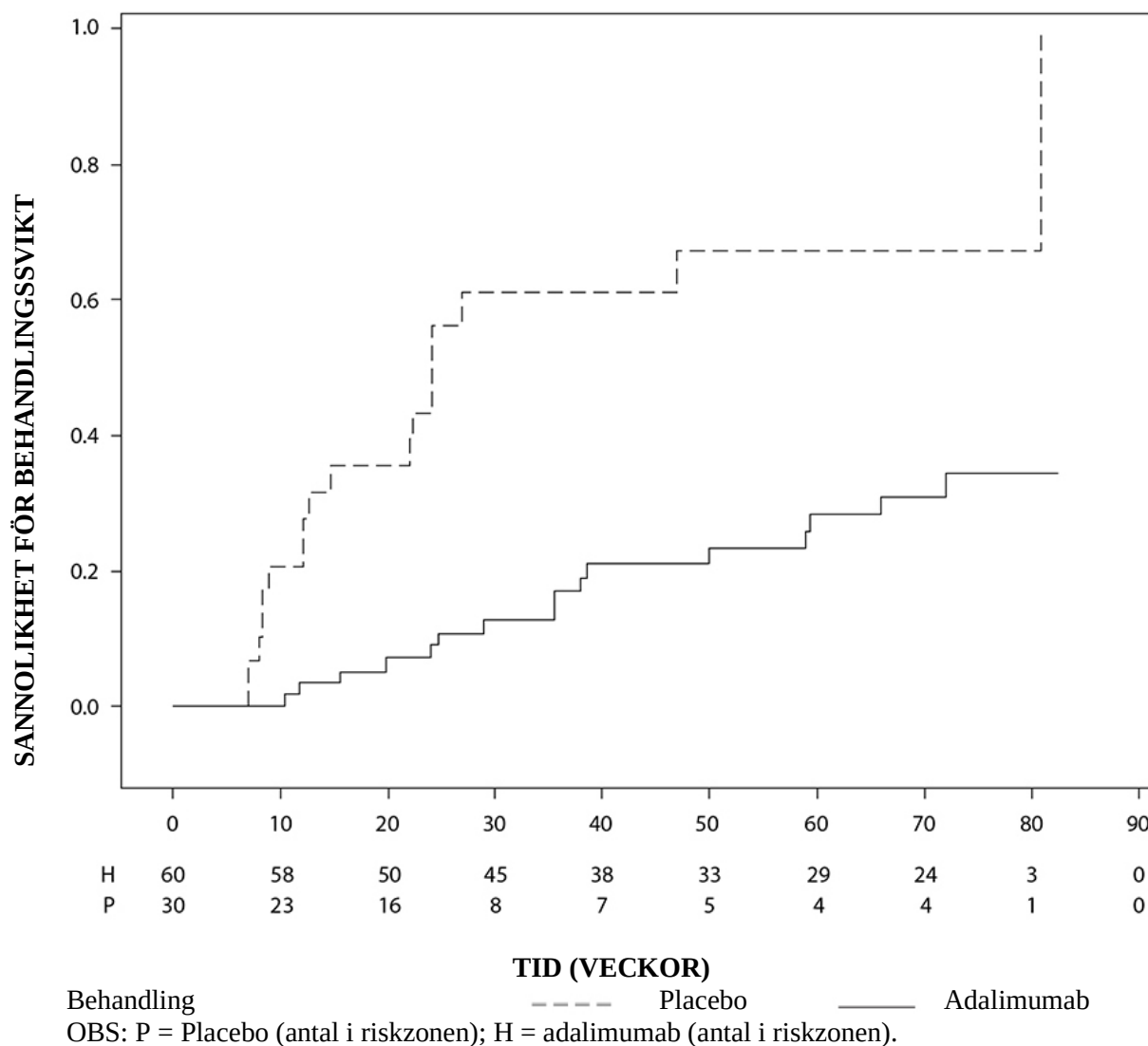
Adalimumabs säkerhet och effekt utvärderades i en randomiserad, dubbelmaskerad, kontrollerad studie med 90 pediatrika patienter från 2 till < 18 års ålder med aktiv JIA-associerad icke-infektiös främre uveit och som inte svarat på minst 12 veckors behandling med metotrexat. Patienterna fick antingen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

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

Kliniskt svar

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

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



5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

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

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

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

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

Adalimumabexponeringen hos ungdomar med HS predikterades med hjälp av populationsbaserad farmakokinetisk modellering och simulering baserad på farmakokinetik hos andra 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 (±SD) för dalkoncentrationen av adalimumab i serum som uppnåddes vid vecka 4 var 15,7 ± 6,6 µg/ml för patienter ≥ 40 kg (160/80 mg) och 10,6 ± 6,1 µg/ml för patienter < 40 kg (80/40 mg).

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

Adalimumabexponeringen hos 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. Den uppenbara plasmakoncentrationen av adalimumab som ger halva den maximal sannolikhet av PedACR 50 respons (EC50) var 3 µg/ml (95% CI: 1-6 µg/ml).

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

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 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 medelvärdet för terminal halveringstid var 2 veckor. Koncentrationen av adalimumab i synovialvätska från ett flertal patienter med reumatoid artrit varierade mellan 31-96 % av koncentrationen i serum.

Efter subkutan administrering av 40 mg adalimumab varannan vecka hos vuxna reumatoid artrit (RA) patienter var medelvärdet för de lägsta steady state medelkoncentrationerna ca 5 µg/ml (utan samtidig metotrexat) och 8 till 9 µg/ml (med samtidig metotrexat). 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.

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

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

Hos patienter med Crohns sjukdom ger laddningsdosen 80 mg adalimumab vid vecka 0 följt av 40 mg adalimumab vecka 2 dalkoncentrationer av serum adalimumab på ungefär 5,5 µg/ml under induktionsperioden. En laddningsdos 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 ≥ 40 kg med CD och UC).

Eliminering

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

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Adalimumab har inte studerats hos denna patientpopulation.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

En embryofetal utvecklingstoxicitets-/perinatal utvecklingsstudie har utförts på cynomolgusapor med doser på 0, 30 och 100 mg/kg (9-17 apor/grupp) och inga tecken på fosterskador beroende av adalimumab, kunde påvisas. Varken karcinogenicitetsstudier 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

Natriumcitrat
Citronsyramonohydrat
Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Sorbitol
Polysorbat 20
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Imraldi 40 mg injektionsvätska, lösning i injektionsflaska för engångsbruk (typ I-glas) med en gummipropp, aluminiumkrymplock och flip-off-försegling.

1 förpackning med 2 kartonger som vardera innehåller:

1 injektionsflaska (0,8 ml steril lösning), 1 tom steril injektionsspruta, 1 nål, 1 flaskadapter, 2 spritsuddar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616LR Delft
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1216/009

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 augusti 2017
Datum för senaste förnyelsen: 29 april 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Imraldi 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Imraldi 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Imraldi 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

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

Imraldi 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje 0,4 ml endos förfylld injektionspenna innehåller 40 mg adalimumab.

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

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller inga hjälpämnen med känd effekt.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska)

Klar till opalescent, färglös till ljusbrun lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

Imraldi 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.

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

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

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Imraldi 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). Imraldi 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

Imraldi 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)

Imraldi 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

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

Psoriasisartrit

Imraldi 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

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

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

Imraldi 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)

Imraldi 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

Imraldi 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 immunsuppressiv behandling; eller som är intoleranta eller har medicinska kontraindikationer för sådan behandling.

Pediatrika patienter med Crohns sjukdom

Imraldi 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 immunmodulerare eller som är intoleranta mot eller har kontraindikationer mot sådan behandling.

Ulcerös kolit

Imraldi 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.

Pediatrika patienter med ulcerös kolit

Imraldi är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv ulcerös kolit hos pediatrika 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

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

Pediatrika patienter med uveit

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

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

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

Dosering

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen av Imraldi 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 Imraldi.

Behandling med glukokortikoider, salicylater, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) eller analgetika kan fortsätta under behandling med Imraldi. Angående kombination med andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel än metotrexat, se avsnitt 4.4 och 5.1.

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

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

Dosavbrott

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

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

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

Den rekommenderade dosen av Imraldi 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 Imraldi för vuxna patienter är en startdos på 80 mg administrerat subkutan, följt av 40 mg som ges subkutan 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 Imraldi 40 mg varannan vecka kan dra nytta av en ökning av dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. Nyttan och risken med fortsatt behandling med 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka ska noggrant övervägas hos en patient som inte svarar tillräckligt på behandlingen efter en ökning av dosen (se avsnitt 5.1). Om patienten svarar tillfredsställande på behandlingen med 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka kan dosen därefter minskas till 40 mg varannan vecka.

Hidradenitis suppurativa

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

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

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

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

Crohns sjukdom

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

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

Ulcerös kolit

Den rekommenderade Imraldi 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 Imraldi 40 mg varannan vecka kan ha fördel av att dosen av Imraldi 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.

Uveit

Den rekommenderade dosen av Imraldi 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 Imraldi som monoterapi. Behandling med Imraldi kan initieras i kombination med kortikosteroider och/eller med andra icke-biologiska immunmodulerande medel. Samtidig behandling med kortikosteroider kan minskas i enlighet med klinisk praxis, med början två veckor efter påbörjad behandling med Imraldi.

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

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs.

Försämrad njur- och/eller leverfunktion

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

Pediatrisk population

Imraldi förfylld spruta och förfylld injektionspenna finns bara som en dos om 40 mg. Det är således inte möjligt att administrera Imraldi förfylld spruta och förfylld injektionspenna till pediatriska patienter som kräver mindre än hel dos om 40 mg. Om en alternativ dos krävs ska andra beredningar som erbjuder ett sådant alternativ användas.

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit från 2 års ålder

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

Tabell 1. Imraldi 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.

Entesitrelaterad artrit

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

Tabell 2. Imraldi 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.

Pediatriska patienter med plackpsoriasis

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

Tabell 3. Imraldi 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 längre än 16 veckor ska noga övervägas hos patienter som inte svarat på behandlingen inom den tidsperioden.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrika patienter med Crohns sjukdom

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

Tabell 4. Imraldi dosering för pediatrika patienter med Crohns sjukdom

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

De patienter som uppvisar ett otillräckligt terapiv svar kan ha fördel av att höja dosen till:

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

Fortsatt behandling ska nog övervägas hos patienter som ej svarar efter 12 veckor.

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

Pediatrik ulcerös kolit

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

Tabell 5. Imraldi dosering för pediatrika patienter med ulcerös kolit

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

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

Imraldi kan finnas tillgängligt i olika styrkor och/eller 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.

Pediatrik uveit

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

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

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

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

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

Administreringssätt

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

En 40 mg förfylld spruta och förfylld injektionspenna finns tillgänglig för patienter för att administrera en full dos på 40 mg.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

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

Infektioner

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

Behandling med Imraldi 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 Imraldi-behandling övervägas före behandlingen påbörjas (se *Andra opportunistiska infektioner*).

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

Allvarliga infektioner

Allvarliga infektioner, inklusive sepsis, p.g.a. 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 septikemi. Sjukhusinläggning eller dödlig utgång associerad med infektioner har rapporterats.

Tuberkulos

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

Före behandlingsstart med Imraldi 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 immunsuppressiv 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 immunsupprimerade.

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

I alla situationer som beskrivs nedan ska risk-nyttabalansen 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 Imraldi-behandling påbörjas i enlighet med gällande lokala riktlinjer.

Användning av anti-tuberkulosprofylax ska också övervägas före behandlingsstart med Imraldi 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 Imraldi).

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 Imraldi-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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi avbrytas och effektiv antiviral behandling och lämplig ytterligare behandling påbörjas.

Neurologiska händelser

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

Allergiska reaktioner

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

Immunsuppression

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

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

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

Maligniteter, vissa med dödlig utgång, har rapporterats bland barn, ungdomar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlats med TNF-antagonister (behandlingsstart ≤ 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 immunsuppression. 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 Imraldi kan inte uteslutas (se avsnitt 4.8).

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

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

I en utvärderande klinisk studie som undersökte användningen av en annan TNF-antagonist, infliximab, hos patienter med måttlig till allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL), rapporterades fler maligniteter, mestadels i lungan och halsen, hos de infliximab-behandlade patienterna än hos kontrollpatienterna. Alla patienterna hade en historik av storrökning. Användning

av någon TNF-antagonist hos KOL-patienter ska därför ske med försiktighet, liksom användning hos patienter som beroende på storrökning har en ökad risk för malignitet.

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

Hematologiska reaktioner

Sällsynta fall av pancytopeni som inkluderar aplastisk anemi har rapporterats för TNF-antagonister. Hematologiska biverkningar, kliniskt signifikant cytopeni (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 bloddyskrasi (t.ex. långvarig feber, blåmärke, blödning, blekhet) under pågående behandling med Imraldi. Behandlingsuppehåll med Imraldi 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. Imraldi ska användas med försiktighet hos patienter med mild hjärtsvikt (NYHA klass I/II). Imraldi är kontraindicerat vid måttlig eller svår hjärtsvikt (se avsnitt 4.3). Behandling med Imraldi ska avbrytas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrar symtomen på kronisk hjärtsvikt.

Autoimmuna processer

Behandling med Imraldi kan resultera i bildning av autoimmuna antikroppar. Långtidseffekten av adalimumabbehandling för utvecklande av autoimmuna sjukdomar är okänd. Om en patient utvecklar symtom som påminner om lupusliknande syndrom efter behandling med Imraldi och är positiv för antikroppar mot dubbelsträngat DNA, ska ytterligare behandling med Imraldi 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 Imraldi-behandling bör övervakas noggrant för infektioner och adekvat behandling bör insättas. Det finns begränsad erfarenhet gällande säkerhet bland patienter som genomgår proteskirurgi under pågående adalimumabbehandling.

Tunntarmsobstruktioner

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

Äldre

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

Pediatrik population

Se vaccinationer ovan.

Hjälpämnen med känd effekt

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Kombinationen av Imraldi 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 Imraldi.

Graviditet

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

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

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

Prekliniska data på fertilitetseffekter av adalimumab finns ej tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Imraldi kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Svindel och försämrad syn kan inträffa vid administrering av Imraldi (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 artritpatienter med kort- och långvarig sjukdomshistoria, juvenil idiopatisk artritpatienter (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 3 801 patienter som erhållit placebo eller aktiv jämförande substans under den kontrollerade studieperioden.

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

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

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

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

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

Pediatrisk population

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

Lista över biverkningar i tabellform

Följande lista med biverkningar är baserad på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenheter efter marknadsföring och visas i tabell 7 nedan, uppdelade i organklasser och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data). Inom varje frekvensgruppering redovisas biverkningar i fallande allvarlighetsgrad. Den högsta frekvensen som setts inom de olika indikationerna har inkluderats. En asterisk (*) syns i kolumnen för organklass om ytterligare information finns att hitta någon annanstans i avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8.

Tabell 7
Biverkningar

Organklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer*	Mycket vanliga	Luftvägsinfektioner (inklusive nedre och övre luftvägsinfektion, pneumoni, sinusit, faryngit, nasofaryngit och herpesviruspneumoni)
	Vanliga	Systemiska infektioner (inklusive sepsis, candida och influensa), intestinala infektioner (inklusive viral gastroenterit), hud och mjukdelsinfektion (inklusive paronyki, cellulit, impetigo, nekrotiserande fasciit och herpes zoster), öroninfektioner, oral infektioner (inklusive herpes simplex, oral herpes och tandinfektioner), infektioner i reproduktionsorganen (inklusive vulvovaginal mykotisk infektion), urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit), svampinfektioner, ledinfektioner
	Mindre vanliga	Neurologiska infektioner (inklusive viral meningit), opportunistiska infektioner och tuberkulos (inklusive koccidioidomykos, histoplasmos och mykobakterium avium komplex infektion), bakterieinfektion, ögoninfektion, divertikulit ¹⁾
Neoplasier; benigna, maligna och ospecifiserade (samt cystor och polyper)*	Vanliga	Hudcancer exklusive melanom (inklusive basalcellcarcinom och skivepitelcancer), benign neoplasm
	Mindre vanliga	Lymfom**, solid organneoplasm (inklusive bröstcancer, lungneoplasm och tyroidea neoplasm), melanom**
	Sällsynt	Leukemi ¹⁾
	Ingen känd frekvens	Hepatospleniskt T-cellslymfom ¹⁾ , Merkelcellscarcinom (neuroendokrin carcinom i huden) ¹⁾ , Kaposi sarkom
Blodet och lymfsystemet*	Mycket vanliga	Leukopeni (inklusive neutropeni och agranulocytos), anemi
	Vanliga	Leukocytos, trombocytopeni
	Mindre vanliga	Idiopatisk trombocytopen purpura
	Sällsynta	Pancytopeni
Immunsystemet*	Vanliga	Hypersensitivitet, allergier (inklusive säsongallergi)
	Mindre vanliga	Sarkoidos ¹⁾ , Vaskulit
	Sällsynta	Anafylaxi ¹⁾
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Förhöjda lipider

Organklass	Frekvens	Biverkningar
	Vanliga	Hypokalemi, förhöjda urinsyror, avvikande natrium i blod, hypokalcemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering
Psykiska störningar	Vanliga	Humörsvängningar (inklusive depression), ångest, sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet*	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Parestesi (inklusive hypoastesi), migrän, nervrotskompression
	Mindre vanliga	Cerebrovaskulär olycka ¹⁾ , tremor, neuropati
	Sällsynta	Multipel skleros, demyelinerande sjukdomar (t.ex. optisk neurit, Guillain-Barrés syndrom) ¹⁾
Ögon	Vanliga	Synnedläggning, konjunktivit, blefarit, ögonsvullnad
	Mindre vanliga	Diplopi
Öron och balansorgan	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Dövhet, tinnitus
Hjärtat*	Vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Hjärtinfarkt ¹⁾ , arytmi, kronisk hjärtsvikt
	Sällsynta	Hjärtstillestånd
Blodkärl	Vanliga	Hypertension, rodnad, hematom
	Mindre vanliga	Aortaaneurysm, vaskulär artäröklusion, tromboflebit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum*	Vanliga	Astma, dyspné, hosta
	Mindre vanliga	Pulmonell embolism ¹⁾ , interstitiell lungsjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom, pneumonit, pleural effusion ¹⁾
	Sällsynta	Pulmonell fibros ¹⁾
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärtor, illamående och kräkning
	Vanliga	Gastrointestinal blödning, dyspepsi, gastroesofageal reflux sjukdom, Sicca-syndrom

Organklass	Frekvens	Biverkningar
Lever och gallvägar*	Mindre vanliga	Pankreatit, dysfagi, ansiktsödem
	Sällsynta	Intestinal perforation ¹⁾
	Mycket vanliga	Förhöjda leverenzymmer
	Mindre vanliga	Kolecystit och kolelitis, leversteatos, förhöjt bilirubin
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Hepatit, reaktivering av hepatit B ¹⁾ , autoimmun hepatit ¹⁾
	Ingen känd frekvens	Leversvikt ¹⁾
	Mycket vanliga	Hudutslag (inklusive exfoliativa hudutslag)
	Vanliga	Nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis (inklusive palmoplantar pustular psoriasis) ¹⁾ , urtikaria, blåmärken (inklusive purpura), dermatit (inklusive eksem), sköra naglar, hyperhidros, alopeci ¹⁾ , pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Nattsvetteningar, ärr
	Sällsynta	Erytema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnsons syndrom ¹⁾ , angioödem ¹⁾ , kutan vaskulit ¹⁾ , lichenoida hudreaktioner ¹⁾
	Ingen känd frekvens	Förvärrande av dermatomyositis symtom ¹⁾
	Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta
Njurar och urinvägar	Vanliga	Muskelspasmer (inklusive förhöjt blodkreatininfosfokinas)
	Mindre vanliga	Rabdomyolys, Systemisk lupus erytematos
	Sällsynta	Lupusliknande syndrom
	Vanliga	Försämrad njurfunktion, hematuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Nokturi
	Mindre vanliga	Erektill dysfunktion
	Mycket vanliga	Reaktion vid injektionsstället (inklusive erytem vid injektionsstället)
	Vanliga	Bröstsmärta, ödem, feber ¹⁾
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*	Mindre vanliga	Inflammation
	Vanliga	Koagulations och blödningsstörningar (inklusive förlängd aktiverad partiell tromboplastintid), Positivt autoantikroppstest (inklusive dubbelsträngad DNA),
	Mycket vanliga	
	Vanliga	

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

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

** Inklusive öppna förlängningsstudier

¹⁾ Inklusive spontanrapporterad data

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

Hidradenitis suppurativa

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

Uveit

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

Förklaring av utvalda biverkningar

Reaktioner på injektionsstället

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

Infektioner

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

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

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

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

Inga maligniteter observerades hos 249 pediatrika patienter med en exponeringstid av 655,6 patientår i adalimumabstudier hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

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

Under de kontrollerade delarna av de pivotala adalimumabstudierna hos vuxna som var minst 12 veckor långa hos patienter med måttlig till allvarligt aktiv reumatoid artrit, ankyloserande spondylit, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS, psoriasisartrit, psoriasis, hidradenitis suppurativa, Crohns sjukdom, ulcerös kolit och uveit sågs andra maligniteter än lymfom och icke-melanom hudcancer till en frekvens (95 % konfidensintervall) av 6,8 (4,4; 10,5) per 1 000 patientår hos 5 291 adalimumabbehandlade patienter, jämfört med frekvensen 6,3 (3,4; 11,8) per 1 000 patientår hos 3 444 kontrollpatienter (medianlängd för behandling var 4,0 månader för adalimumab och 3,8 månader för kontrollbehandlade patienter). Frekvensen (95 % konfidensintervall) av icke-melanom hudcancer var 8,8 (6,0; 13,0) per 1 000 patientår hos adalimumabbehandlade patienter och 3,2 (1,3; 7,6) per 1 000 patientår hos kontrollpatienterna. Av dessa hudcancertyper förekom skivepitelcarcinom med frekvensen (95 % konfidensintervall) av 2,7 (1,4; 5,4) per 1 000 patientår hos adalimumabbehandlade patienter och 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 patientår hos kontrollpatienter. Frekvensen (95 % konfidensintervall) av lymfom var 0,7 (0,2; 2,7) per 1 000 patientår hos adalimumabbehandlade patienter och 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 patientår hos kontrollpatienter.

Vid kombination av den kontrollerade delen av dessa studier och pågående och avslutade öppna förlängningsstudier, med en medianlängd av ungefär 3,3 år och som inkluderar 6 427 patienter och mer än 26 439 patientår av behandling, så var malignitetsfrekvensen, andra än lymfom och icke-melanom hudcancer, ungefär 8,5 per 1 000 patientår. Den observerade frekvensen av icke-melanom hudcancer är ungefär 9,6 per 1 000 patientår, och den observerade frekvensen för lymfom är ungefär 1,3 per 1 000 patientår.

Efter marknadsföring, från januari 2003 till december 2010 och i huvudsak hos patienter med reumatoid artrit, är frekvensen av spontant rapporterade maligniteter ungefär 2,7 per 1 000 patientbehandlingsår. Den spontant rapporterade frekvensen för icke-melanom hudcancer och lymfom är ungefär 0,2 respektive 0,3 per 1 000 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 lupusnephrit eller fick symtom från CNS.

Lever och gallvägar

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Verkningsmekanism

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

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

Farmakodynamisk effekt

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Reumatoid artrit

Adalimumab har utvärderats i mer än 3 000 patienter i alla kliniska reumatoid artritstudier. Effekten och säkerheten av adalimumab vid behandling av reumatoid artrit undersöktes i fem randomiserade, dubbelblinda och välkontrollerade studier. Några patienter behandlades i upp till 120 månader. Smärta vid injektionsstället för adalimumab 40 mg/0,4 ml utvärderades i två randomiserade, aktivt kontrollerade, enkelblindade, crossover-studier med två perioder.

RA-studie I involverade 271 patienter som var ≥ 18 år gamla med måttlig till högaktiv reumatoid artrit, som inte hade svarat på minst ett sjukdomsmodifierande anti-reumatiskt läkemedel och hade otillräcklig effekt av metotrexat i doser mellan 12,5-25 mg (10 mg om patienten var

metotrexatintolerant) en gång i veckan och vilkas metotrexatdosering var oförändrad på 10-25 mg i veckan. Adalimumab eller placebo gavs i doserna 20, 40 eller 80 mg varannan vecka i 24 veckor.

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

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

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

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

RA-studie VI och VII utvärderade respektive 60 patienter med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit som var ≥ 18 år. Patienterna i studierna var antingen redan användare av adalimumab 40 mg/0,8 ml och beskrev sin smärta vid injektionsstället som åtminstone 3 cm (på en 0-10 cm VAS-skala), eller biologiskt naiva patienter som påbörjade behandling med adalimumab 40 mg/0,8 ml. Patienterna randomiserades till att ges en endos av adalimumab 40 mg/0,8 ml eller adalimumab 40 mg/0,4 ml, följt av en enkel injektion av den motsatta behandlingen vid nästföljande dos.

Den primära endpointen i RA-studierna I, II och III och den sekundära endpointen i RA-studien IV uttrycks som procentandelen patienter som nådde ett ACR 20 svar vid vecka 24 eller 26. Den primära endpointen i RA-studie V var procentandelen patienter som nådde ett ACR 50-svar vid vecka 52. RA-studie III och V hade en ytterligare primär endpoint vid 52 veckor avseende fördröjning av sjukdomsprogression (som visas med röntgenresultat). RA-studie III hade även en primär endpoint avseende förändringar i livskvalitet. Den primära endpointen i RA-studierna VI och VII var smärta vid injektionsstället direkt efter en injektion utvärderat enligt 0-10 cm på en VAS-skala.

ACR-svar

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

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

Svar	RA-studie I ^{a**}		RA-studie II ^{a**}		RA-studie III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c N = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c N = 63	Placebo N = 11 0	Adalimumab ^b N = 113	Placebo/ MTX ^c N = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c N = 207
ACR 20						
6 månader	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 månader	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 månader	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 månader	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 månader	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 månader	-	-	-	-	4,5 %	23,2 %

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

^b 40 mg adalimumab administrerat varannan vecka

^c MTX = Metotrexat

^{**}p < 0,01, adalimumab jämfört med placebo

- Ej relevant

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

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

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

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

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

Tabell 9
ACR-svar i RA-studie V
(% av patienter)

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

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

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

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

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

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

Radiografisk behandlingseffekt

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

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

Tabell 10
Genomsnittlig radiografisk förändring över 12 månader i RA studie III

	Placebo/MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg varannan vecka	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (95 % konfidensintervall ^b)	p-värde
Total Sharp score	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Erosion score	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
JSN^d score	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotrexat

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

^c Baserat på rank-analys

^d Joint Space Narrowing

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

Tabell 11
Genomsnittlig radiografisk förändring vid vecka 52 i RA-studie V

	MTX N = 257 (95 % konfidensintervall)	Adalimumab N = 274 (95 % konfidensintervall)	Adalimumab/MTX N = 268 (95 % konfidensintervall)	p- värde ^a	p- värde ^b	p- värde ^c
Total Sharp score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosion Score	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN score	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

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

Efter 52 och 104 veckors behandling var procentandelen patienter utan progress (förändring från baslinjen i modifierad Total Sharp Score $\leq 0,5$) 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.

Smärta vid injektionsstället

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

Axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit (AS)

Adalimumab 40 mg varannan vecka, prövades på 393 patienter i två randomiserade, 24-veckors dubbelblinda, placebokontrollerade studier på patienter med aktiv 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. Sjuuttonio (20,1 %) patienter behandlades samtidigt med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel och 37 (9,4 %) patienter med glukokortikoider. Den blindade perioden följdes av en period med öppen behandling, under vilken patienterna fick adalimumab 40 mg subkutant varannan vecka under ytterligare upp till 28 veckor. Patienter ($n = 215$; 54,7 %) som inte uppnådde ASAS 20 vid vecka 12 eller 16 eller 20 fick "early escape" adalimumab 40 mg subkutant varannan vecka som öppen behandling, och behandlades fortsättningsvis som non-responders i de dubbelblinda statistiska analyserna.

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

Tabell 12
Effekt svar i placebokontrollerad AS-studie – studie I
minskning av tecken och symtom

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

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

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Adalimumabbehandlade 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 nr-axSpA (medelvärde baslinjen av sjukdomsaktivitet (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI) var 6,4 för patienter som behandlades med adalimumab och 6,5 för de som fick placebo) och som ej hade svarat på eller var intoleranta mot ≥ 1 NSAID, eller hade en kontraindikation mot NSAID.

Trettiofyra (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 nr-axSpA hos patienter behandlade med adalimumab jämfört med placebo (tabell 13).

Tabell 13
Effektsvar i placebokontrollerade nr-axSpA studie I

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

^a Assessments in SpondyloArthritis international Society

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d genomsnittlig ändring från baslinjen

^e N = 91 placebo och N = 87 adalimumab

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

^g N = 73 placebo och N = 70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ N = 84 placebo och adalimumab

^j N = 82 placebo och N = 85 adalimumab

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

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

Hämmande av inflammation

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

Livskvalitet och fysisk funktion

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

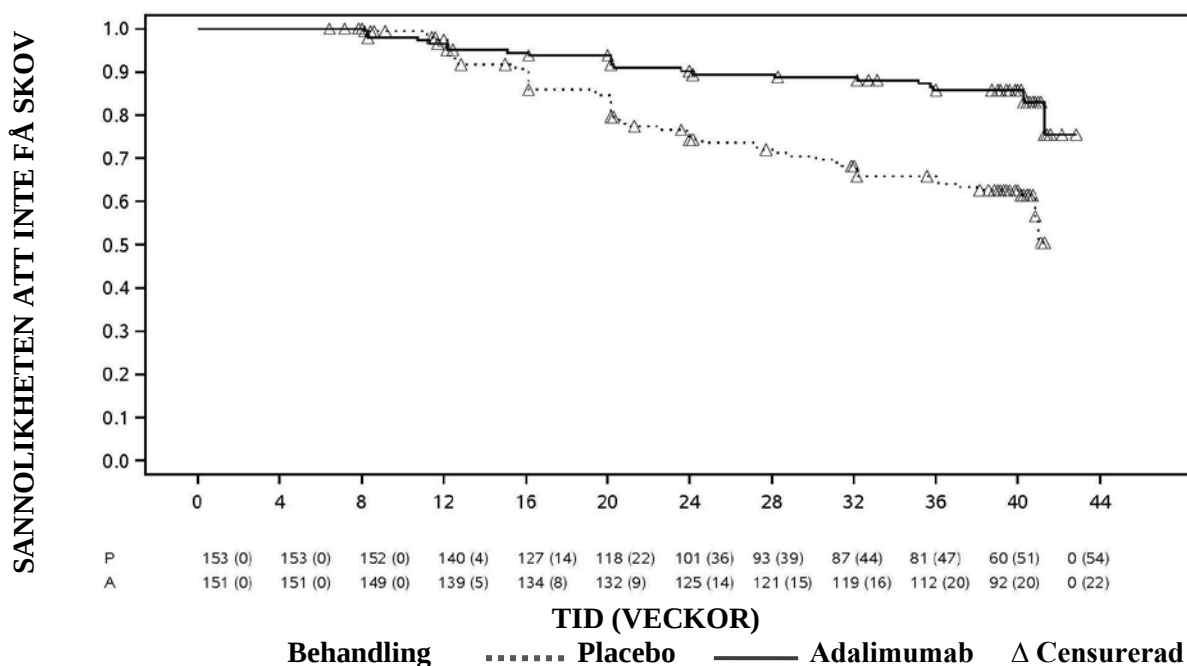
Nr-axSpA studie II

673 patienter med aktiv nr-axSpA (medelvärde vid baslinjen för sjukdomens aktivitets-score [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 7,0) som hade ett otillräckligt svar på ≥ 2 NSAIDs, en intolerans mot eller en kontraindikation mot NSAIDs, påbörjade den öppna perioden av nr-axSpA studie II under vilken de fick adalimumab 40 mg varannan vecka i 28 veckor. Dessa patienter hade också objektiva tecken på inflammation i sakroiliakaleden eller ryggraden på MR eller förhöjda hs-CRP-värden. Patienter som uppnådde bibehållen remission i minst 12 veckor (N = 305) (ASDAS $< 1,3$ vid veckorna 6, 20, 24 och 28) under den öppna perioden randomiserades sedan för att få antingen fortsatt behandling med adalimumab 40 mg varannan vecka (N = 152) eller placebo (N = 153) under ytterligare 40 veckor i en dubbelblind, placebokontrollerad period (total

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

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

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



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

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

Vid vecka 68 uppvisade patienter som fått kontinuerlig adalimumab-behandling statistiskt signifikanta förbättringar av tecken och symtom på aktiv nr-axSpA jämfört med patienter i utsättningsgruppen under den dubbelblinda perioden av studien (tabell 14).

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

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

^a Assessment of SpondyloArthritis international Society

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

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

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

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

Psoriasisartrit

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

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

Tabell 15
ACR-svar i placebokontrollerade psoriasisartritstudier
(% av patienter)

Svar	PsA-studie I		PsA-studie II	
	Placebo N = 162	Adalimumab N = 151	Placebo N = 49	Adalimumab N = 51
ACR 20				
Vecka 12	14 %	58 %***	16 %	39 %*
Vecka 24	15 %	57 %***	-	-
ACR 50				
Vecka 12	4 %	36 %***	2%	25 %***
Vecka 24	6 %	39 %***	-	-
ACR 70				
Vecka 12	1 %	20 %***	0 %	14 %*
Vecka 24	1 %	23 %***	-	-

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

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

- Ej tillämbart

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

Radiografiska förändringar utvärderades i psoriasisartrit-studierna. Röntgenundersökning av händer, handleder och fötter gjordes vid baslinje och vecka 24 under den dubbelblinda perioden då patienterna fick adalimumab eller placebo och vid vecka 48 då alla patienterna fick adalimumab under den öppna

delen av studien. En modifierad Total Sharp Score (mTSS) användes, som inkluderade distala interfalangeala leder (d.v.s. inte identisk med TSS som används för reumatoid artrit).

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

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

Adalimumabbehandlade 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

Adalimumabsäkerhet och effekt studerades hos vuxna patienter med kronisk plackpsoriasis (≥ 10 % BSA = Body Surface Area engagemang och Psoriasis Area och Severity Index (PASI) ≥ 12 eller ≥ 10) som var aktuella för systembehandling eller ljusbehandling i randomiserade, dubbelblinda studier. Av de patienter som påbörjade Psoriasisstudie 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 dubbelblindad studie (Psoriasisstudie III).

Psoriasisstudie I (REVEAL) utvärderade 1 212 patienter inom tre behandlingsperioder. I period A, fick patienter placebo eller adalimumab med en startdos av 80 mg följt av 40 mg varannan vecka som påbörjades en vecka efter startdosen. Efter 16 veckors behandling fick de patienter som uppnådde minst PASI 75 (förbättring av PASI med minst 75 % jämfört med baslinje/utgångsvärdet), gå in i period B och fick ”öppen label/behandling” med 40 mg adalimumab varannan vecka. Patienter som bibehöll $\geq$ PASI 75 vid vecka 33 och som ursprungligen randomiserades till aktiv behandling i Period A, rerandomiserades i period C till 40 mg adalimumab varannan vecka eller placebo i ytterligare 19 veckor. För alla behandlingsgrupper var medelvärde på baslinjen PASI 18,9 och värdet på baslinjen för PGA varierade från ”måttlig” (53 % av de inkluderade patienterna) till ”svår” (41 %) till ”mycket svår” (6 %).

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

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

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

Tabell 16
Ps-studie I (REVEAL) – effektresultat vid 16 veckor

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

^a Procent av patienter som uppnår PASI 75 beräknades som en centrer justerad frekvens

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

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

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 N (%)	Adalimumab 40 mg varannan vecka N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: utläkt/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a p < 0,001 adalimumab jämfört med placebo

^b p < 0,001 adalimumab jämfört med metotrexat

^c p < 0,01 adalimumab jämfört med placebo

^d p < 0,05 adalimumab jämfört med metotrexat

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

Totalt 223 patienter som hade ett PASI 75-svar vid vecka 16 och vecka 33 fick kontinuerlig adalimumabbehandling i 52 veckor i psoriasisstudie 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 dosökade, 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.

Psoriasisstudie 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 Imraldi följt av 40 mg varannan vecka (med start en vecka efter startdosen) eller placebo under 26 veckor följt av en öppen förlängningsstudie med adalimumabbehandling i ytterligare 26 veckor. För bedömning av graden av nagelpsoriasis användes Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) och Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (se tabell 18). Adalimumab visade på en fördelaktig behandlingseffekt hos patienter med nagelpsoriasis med olika grad av hudinvolvering ($BSA \geq 10\%$ [60 % av patienterna] och $BSA < 10\%$ och $\geq 5\%$ [40 % av patienterna]).

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

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

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

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

Hidradenitis suppurativa

Adalimumab säkerhet och effekt utvärderades i randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade studier och i en öppen förlängningsstudie 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. Genomsnittlig exponering 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
Effektresultat vid 12 veckor, HS-studie I och II

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

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

^a Hos alla randomiserade patienter

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

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

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

Tabell 20
Andel patienter^a som uppnått HiSCR^b vid vecka 24 och 36 efter ändrad behandling från adalimumab varje vecka vid vecka 12

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

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

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

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

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

Crohns sjukdom

Säkerhet och effekt av adalimumab utvärderades hos över 1 500 patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom (Crohns sjukdom aktivitets index (CDAI) ≥ 220 och ≤ 450) i randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier. Samtidig behandling med stabila doser av aminosalicylater, kortikosteroider och/eller immunmodulerande 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-antagonistnaiva patienter till en av fyra behandlingsgrupper; placebo vid vecka 0 och 2, 160 mg adalimumab vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2, 80 mg vid vecka 0 och 40 mg vid vecka 2, och 40 mg vid vecka 0 och 20 mg vid vecka 2. I CD-studie II randomiserades 325 patienter som hade slutat svara på behandling med eller var intoleranta mot infliximab till behandling med antingen 160 mg adalimumab vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2 eller placebo vid veckorna 0 och 2. De primära patienter som inte svarade primärt uteslöts från studierna och därför utvärderades dessa patienter inte ytterligare.

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

CD-studie I och CD-studie II induktion av remission och behandlingssvar visas i tabell 21.

Tabell 21
Induktion av klinisk remission och svar
(% av patienter)

	CD-studie I: infliximabnaiva patienter			CD-studie II: infliximaberfarna patienter	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Vecka 4					
Klinisk remission	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Kliniskt svar (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

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

* p $< 0,001$

** p $< 0,01$

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

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

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

Tabell 22
Längden på klinisk remission och svar

(% av patienter)

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

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

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

^a Av de som fick kortikosteroider vid baslinje

Av de patienter som inte hade svarat vid vecka 4, hade 43 % av adalimumabbehandlade patienter svarat vid vecka 12 jämfört med 30 % av placebobebehandlade 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 adalimumabbehandling. 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 adalimumabbehandlade grupperna jämfört med placebogruppen.

Ulcerös kolit

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

I studie UC-I, randomiserades 390 TNF-antagonistnaiva patienter till att få antingen placebo vecka 0 och 2, 160 mg adalimumab vecka 0 följt av 80 mg vecka 2 eller 80 mg vecka 0 följt av 40 mg vecka 2. Efter vecka 2 fick patienterna i de två grupperna med adalimumab 40 mg varannan vecka.

Klinisk remission (definierad som "Mayo score" ≤ 2 utan någon subscore >) 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). I studie UC-II var de som behandlades med adalimumab och var i remission vid vecka 8, 21/41 (51 %) i remission vid vecka 52.

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

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

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

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

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

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

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

^a Av dem som fick kortikosteroider vid baslinjen

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

Hos ungefär 40 % av patienterna i studie UC-II hade tidigare anti-TNF-behandling med infliximab misslyckats. Effekten med adalimumab hos dessa patienter var mindre jämfört med den hos anti-TNF-naiva 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 immunsuppressivt läkemedel i stabila doser var tillåtet.

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

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

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

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

Klinisk respons

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

Tabell 24
Tid till behandlingssvikt i studierna UV I och UV II

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

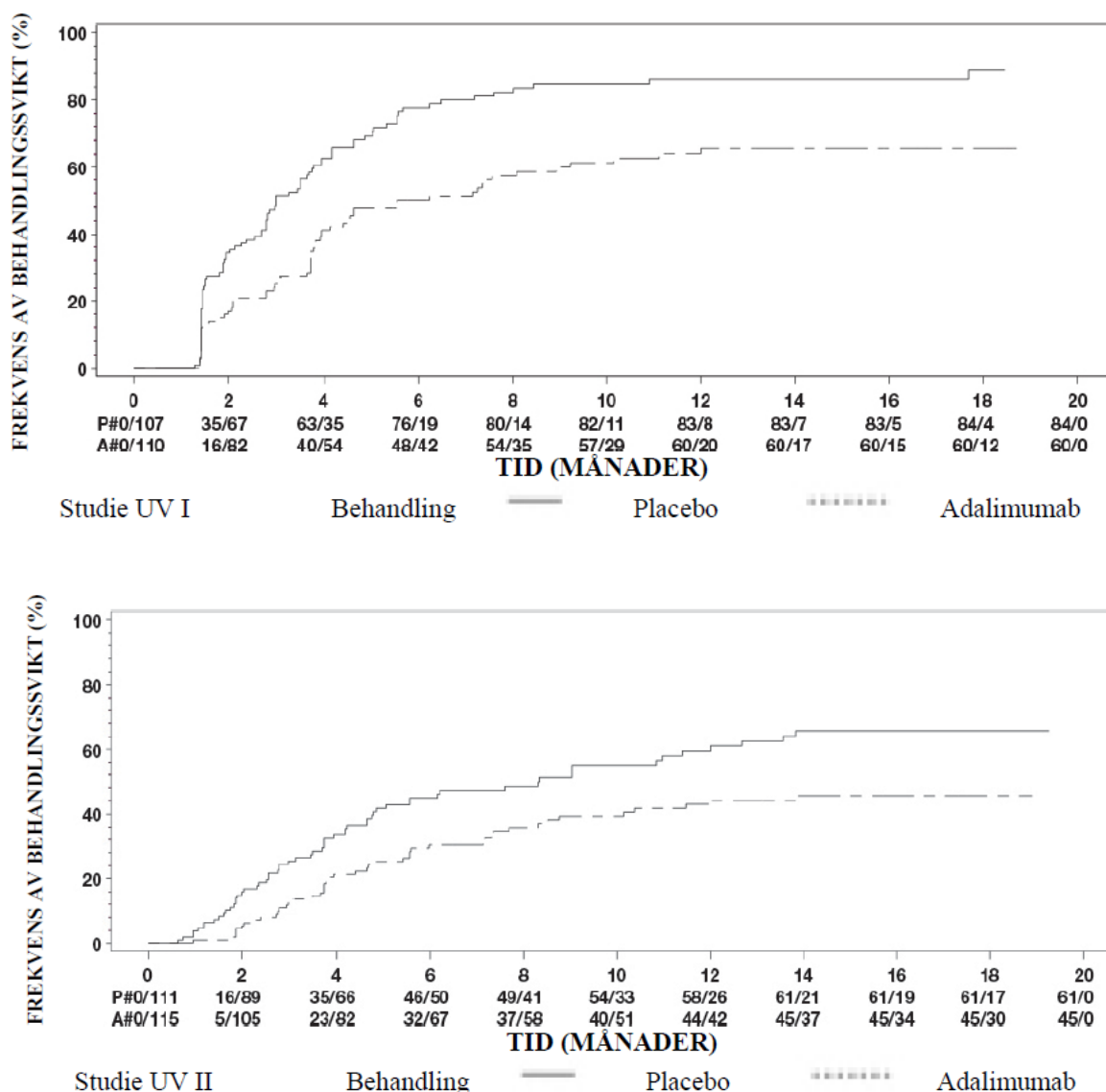
OBS: Behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I), eller vid eller efter vecka 2 (studie UV II) räknades som en incident. Bortfall på grund av andra skäl än behandlingssvikt censurerades vid tidpunkten då bortfallet skedde.

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

^b Dubbelsidigt P-värde från log rank test

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

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



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

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

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

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

Livskvalitet

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

Immunogenicitet

Antikroppar mot adalimumab kan bildas under behandling med adalimumab. Bildning av anti-adalimumabantikroppar 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, parallellgruppsstudie 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 icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och/eller prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eller maximalt 10 mg/dag). I OL LI-fasen fick alla patienter 24 mg/m² upp till maximalt 40 mg adalimumab varannan vecka under 16 veckor. Fördelning av patienter i ålder och minimum, median och maximum doser som administrerades under OL LI-fasen presenteras i tabell 25.

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

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

Patienter som uppvisade ett pediatrikt ACR 30-svar vid vecka 16, kvalificerades till att randomisera in i den dubbelblinda (DB) fasen och fick antingen adalimumab 24 mg/m² upp till maximalt 40 mg, eller placebo varannan vecka under ytterligare 32 veckor eller tills sjukdomsförsämring inträffade. Kriterier för sjukdomsförsämring definierades som en försämring av ≥ 30 % från baslinjen hos ≥ 3 av

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

Tabell 26
PedACR 30 svar i JIA-studien

Stratum	MTX		Utan MTX	
Fas				
OL LI 16 veckor				
Ped ACR 30-svar (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Effekt				
Dubbelblind 32 veckor	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Sjukdomsförsämring i slutet av vecka 32 ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Mediantid för sjukdomsförsämring	> 32 veckor	20 veckor	> 32 veckor	14 veckor

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

^b $p = 0,015$

^c $p = 0,031$

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

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

pJIA II

Säkerhet och effekt av adalimumab utvärderades i en öppen multicenter studie hos 32 barn ($2 < 4$ år eller 4 år och uppåt med vikten < 15 kg) med måttlig till allvarlig, pågående polyartikulär JIA. Patienterna fick 24 mg/m^2 kroppsytta (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^2 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/m² kroppsytta av adalimumab upp till maximalt 40 mg varannan vecka subkutant i upp till ytterligare 192 veckor. Primära endpoint var den procentuella förändringen från baslinjen till vecka 12 av antalet aktiva leder med artrit (svullnad som inte beror på deformitet eller leder med inskränkt rörlighet plus smärta och/eller ömhet), vilket uppnåddes med genomsnittlig procentuell minskning på -62,6 % (median för procentuell förändring -88,9 %) hos patienter i adalimumabgruppen 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 adalimumabgruppen 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 ≥ 4 eller > 20 % BSA-engagemang eller > 10 % BSA-engagemang med mycket tjocka lesioner eller PASI ≥ 20 eller ≥ 10 med kliniskt relevant involvering av ansiktet, genitalierna eller händer/fötter) som inte kontrollerats tillfredställande med topikal behandling och solbehandling eller ljusbehandling.

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

Tabell 27
Effektresultat för pediatrika patienter med plackpsoriasis vid vecka 16

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

^a MTX = metotrexat

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

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

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

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

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 barnindikationerna vid liknande eller mer frekvent dosering (se avsnitt 5.2).

Pediatrika patienter med Crohns sjukdom

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

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

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

Tabell 28
Underhållsbehandling

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

Effektnesultat

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 immunmodulatorer presenteras i tabell 30.

Tabell 29
Pediatrik CD-studie
PCDAI klinisk remission och svar

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

* p-värde för standarddos jämfört med lågdos

Tabell 30
Pediatrik CD-studie
Diskontinuering av kortikosteroider eller immunmodulerare och fistelremission

	Standarddos 40/20 mg varannan vecka	Lågdos 20/10 mg varannan vecka	P-värde¹
Diskontinuering kortikosteroider	N = 33	N = 38	
Vecka 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Vecka 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Diskontinuering av immunmodulerare²	N = 60	N = 57	
Vecka 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistelremission³	N = 15	N = 21	
Vecka 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Vecka 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p-värde för standarddos jämfört med lågdos

² Immunsupprimerande behandling kunde endast avbrytas vid eller efter vecka 26 av prövaren om patienten ej nådde kriteriet för klinisk respons

³ Definierad som stängning av alla fistlar som var öppna vid baslinjen under minst 2 efterföljande post- baslinjebesök

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

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

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

Pediatrika patienter med ulcerös kolit

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

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

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

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

Patienter som uppfyllde kriterierna för sjukdomsutbrott vid eller efter vecka 12 randomiserades till att få en återinduktionsdos 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 ≤ 2 och ingen individuell subscore > 1) vecka 8 och klinisk remission enligt fullständig "Mayo score" (Full Mayo Score, FMS) (definierat som en "Mayo score" ≤ 2 och ingen individuell subscore > 1) vecka 52 hos patienter som uppnått kliniskt svar enligt PMS vecka 8.

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

Tabell 31
Klinisk remission enligt PMS vid 8 veckor

	Adalimumab^a maximalt 160 mg Vecka 0/placebo vecka 1 N = 30	Adalimumab^{b, c} maximalt 160 mg vecka 0 och vecka 1 N = 47
Klinisk remission	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1 och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 ^c Inte inkluderat en öppen induktionsdos av adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 Obs 1: Båda induktionsgrupperna fick 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) vecka 4 och vecka 6 Obs 2: Patienter med saknade värden vecka 8 ansågs inte ha uppnått endpoint		

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

Tabell 32
Effektresultat vid 52 veckor

	Adalimumab^a maximalt 40 mg varannan vecka N = 31	Adalimumab^b maximalt 40 mg varje vecka N = 31
Klinisk remission hos vecka 8 PMS-responders	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinisk respons hos vecka 8 PMS-responders	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Slemhinne­läkning hos vecka 8 PMS-responders	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinisk remission hos vecka 8 PMS-remittenter	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Kortikosteroidfri remission hos vecka 8 PMS-responders ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)

^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka

^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka

^c Hos patienter som fick samtidig behandling med kortikosteroider vid baslinjen

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

Ytterligare utforskande effekt-endpoints inkluderade kliniskt svar enligt PUCAI (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (definierat som en minskning av PUCAI $\geq$ 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	
	Adalimumab^a maximalt 160 mg vecka 0/ placebo vecka 1 N = 30	Adalimumab^{b,c} maximalt 160 mg vecka 0 och vecka 1 N = 47
Klinisk remission enligt PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Kliniskt svar enligt PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Vecka 52	
	Adalimumab^d maximalt 40 mg varannan vecka N = 31	Adalimumab^e maximalt 40 mg varje vecka N = 31
Kliniskt remission enligt PUCAI hos vecka 8 PMS-responders	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Kliniskt svar enligt PUCAI hos vecka 8 PMS-responders	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1 och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 ^c Inte inkluderat en öppen induktionsdos av adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka Obs 1: Båda induktionsgrupperna fick 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) vecka 4 och vecka 6 Obs 2: Patienter med saknade värden vecka 8 ansågs inte ha uppfyllt endpoints Obs 3: Patienter med saknade värden vecka 52 eller som randomiserades till att få återinduktions- eller underhållsbehandling ansågs vara icke-responders för vecka 52-endpoints		

Av de adalimumabbbehandlade 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

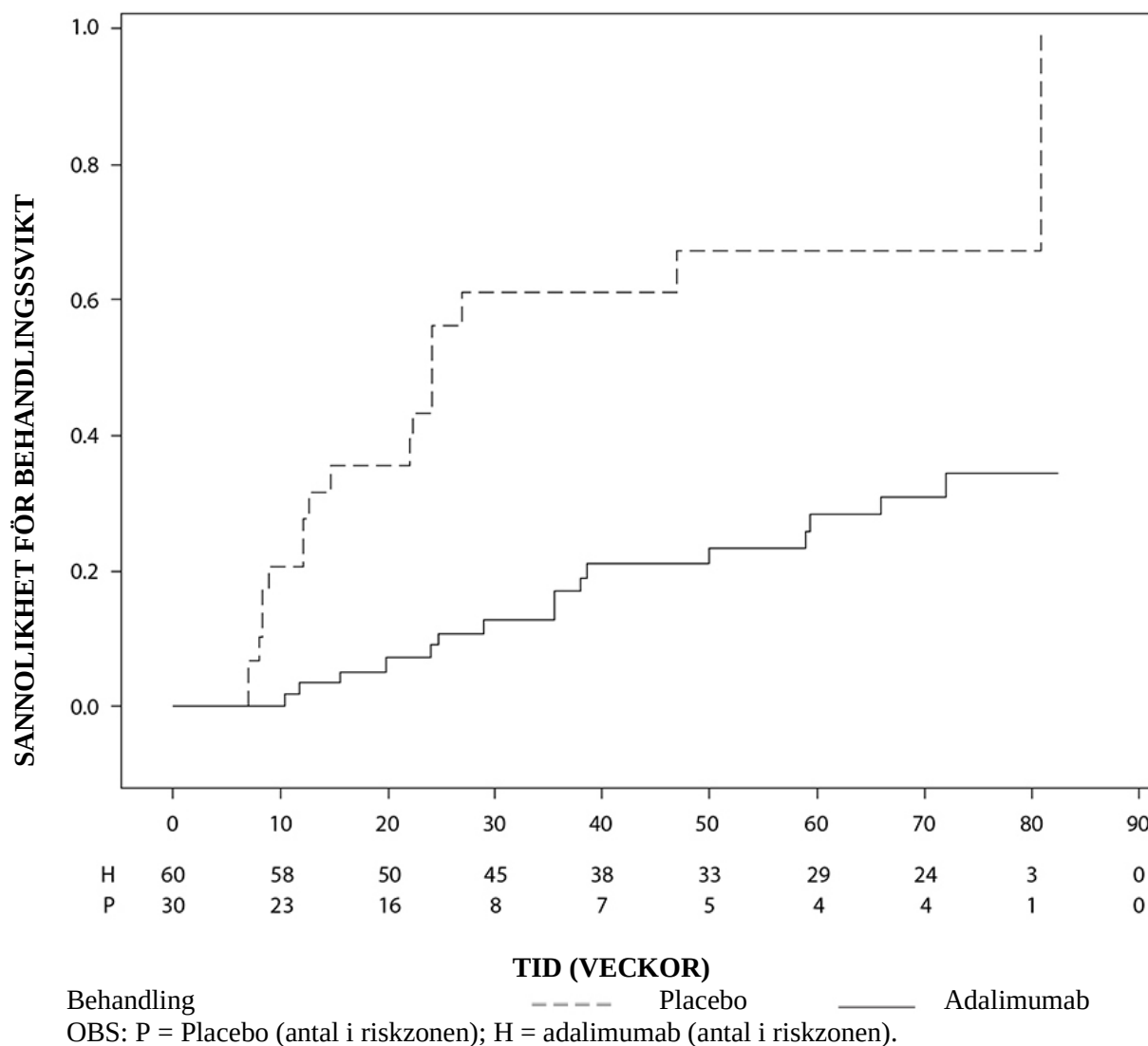
Adalimumabs säkerhet och effekt utvärderades i en randomiserad, dubbelmaskerad, kontrollerad studie med 90 pediatrika patienter från 2 till < 18 års ålder med aktiv JIA-associerad icke-infektiös främre uveit och som inte svarat på minst 12 veckors behandling med metotrexat. Patienterna fick antingen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

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

Kliniskt svar

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

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



5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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 medelvärdet för terminal

halveringstid var 2 veckor. Koncentrationen av adalimumab i synovialvätska från ett flertal patienter med reumatoid artrit varierade mellan 31-96 % av koncentrationen i serum.

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

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

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

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

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

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

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

Hos vuxna patienter med hidradenitis suppurativa ger en dos av 160 mg 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exponerings-responsförhållande hos pediatrika patienter

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

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

Eliminering

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

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Adalimumab har inte studerats hos denna patientpopulation.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

En embryofetal utvecklingstoxicitets-/perinatal utvecklingsstudie har utförts på cynomolgusapor med doser på 0, 30 och 100 mg/kg (9-17 apor/grupp) och inga tecken på fosterskador beroende av adalimumab, kunde påvisas. Varken karcinogenicitetsstudier 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

Natriumdivätefosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatheptahydrat
Bärnstenssyra
Dinatriumsuccinat
Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Mannitol
Polysorbat 20
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

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

En Imraldi förfylld spruta eller förfylld injektionspenna kan förvaras vid rumstemperatur upp till högst 25 °C under en period upp till 31 dagar. Sprutan eller injektionspennan måste skyddas från ljus och kasseras om den ej används inom 31-dagarsperioden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Imraldi 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

0,4 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta (typ I-glas) för engångsbruk med en nål av rostfritt stål, ett styvt nålskydd, en gummikolv (klorobutyl), en kolvstång, en sprutkropp med säkerhetsskydd och en fingerfläns för patientanvändning.

Förpackning med:

- 1 förfylld spruta och 2 spritsuddar
- 2 förfyllda sprutor och 1 spritsudd för varje injektionspenna
- 4 förfyllda sprutor och 1 spritsudd för varje injektionspenna
- 6 förfyllda sprutor och 1 spritsudd för varje injektionspenna

Imraldi 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

0,4 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna för engångsbruk med en förfylld spruta. Sprutan i injektionspennan är tillverkad av typ I-glas med en nål av rostfritt stål, ett styvt nålskydd, en gummikolv (klorobutyl).

Förpackningar med:

- 1 förfylld injektionspenna och 2 spritsuddar
- 2 förfyllda injektionspennor och 1 spritsudd för varje injektionspenna
- 4 förfyllda injektionspennor och 1 spritsudd för varje injektionspenna
- 6 förfyllda injektionspennor och 1 spritsudd för varje injektionspenna

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Imraldi 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

EU/1/17/1216/010
EU/1/17/1216/011
EU/1/17/1216/012
EU/1/17/1216/013

Imraldi 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

EU/1/17/1216/014
EU/1/17/1216/015
EU/1/17/1216/016
EU/1/17/1216/017

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 augusti 2017

Datum för den senaste förnyelsen: 29 april 2022

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

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

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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
Hillerød, 3400
Danmark

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Republiken Korea

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederländerna

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederländerna

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

- **Riskhanteringsplan**

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

för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lanseringen av Imraldi i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om innehållet och formatet för utbildningsprogrammet, inklusive distributionssätt och andra aspekter av programmet, med nationell behörig myndighet. Utbildningsprogrammet består av ett Patientkort.

Patientkortet bör innehållande följande nyckelelement:

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG (FÖRPACKNING MED FÖRFYLLED SPRUTA)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Imraldi 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
adalimumab

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Natriumcitrat, citronsyramonohydrat, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sorbitol, polysorbat 20 och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta

2 spritsuddar

2 förfyllda sprutor

2 spritsuddar

4 förfyllda sprutor

4 spritsuddar

6 förfyllda sprutor

6 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.

Läs bipacksedeln före användning.

Ta inte bort nålskyddet förrän du är redo att injicera.

Öppna.

Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvara sprutan i yttre kartongen. Ljuskänsligt.

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1216/001 1 förfylld spruta
EU/1/17/1216/002 2 förfyllda sprutor
EU/1/17/1216/003 4 förfyllda sprutor
EU/1/17/1216/004 6 förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

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

Imraldi 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 FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Imraldi 40 mg injektionsvätska
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

40 mg/0,8 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (FÖRPACKNING MED FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Imraldi 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
adalimumab

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Natriumcitrat, citronsyramonohydrat, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sorbitol, polysorbat 20 och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld injektionspenna

2 spritsuddar

2 förfyllda injektionspennor

2 spritsuddar

4 förfyllda injektionspennor

4 spritsuddar

6 förfyllda injektionspennor

6 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.

Läs bipacksedeln före användning.

Ta inte bort nålskyddet förrän du är redo att injicera.

Det finns ingen knapp på den förfyllda injektionspennan.

Öppna.

Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1216/005 1 förfylld injektionspenna
EU/1/17/1216/006 2 förfyllda injektionspennor
EU/1/17/1216/007 4 förfyllda injektionspennor
EU/1/17/1216/008 6 förfyllda injektionspennor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

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

Imraldi 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 FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Imraldi 40 mg injektionsvätska
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

40 mg/0,8 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (FÖRPACKNING MED INJEKTIONSFLASKA)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

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

Varje 0,8 ml injektionsflaska innehåller 40 mg adalimumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Natriumcitrat, citronsyramonohydrat, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sorbitol, polysorbat 20 och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

Innehåller 2 kartonger vardera avsedda endast för en engångsinjektion

Innehåller 2 kartonger och varje kartong innehåller:

1 injektionsflaska
1 steril injektionsspruta
1 steril nål
1 steril flaskadapter
2 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.

Läs bipacksedeln före användning.

Öppna.

Endast för engångsbruk.

För pediatrik användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1216/009

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

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

Imraldi 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC

SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INNERKARTONG (FÖRPACKNING MED INJEKTIONSFLASKA)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

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

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

Varje 0,8 ml injektionsflaska innehåller 40 mg adalimumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Natriumcitrat, citronsyramonohydrat, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sorbitol, polysorbat 20 och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

1 steril injektionsspruta

1 steril nål

1 steril flaskadapter

2 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.

Läs bipacksedeln före användning.

Öppna.

Endast för engångsbruk.

För pediatrik användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1216/009

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Imraldi 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

40 mg/0,8 ml

6. ÖVRIGT

Endast för engångsbruk.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (FÖRPACKNING MED FÖRFYLLED SPRUTA)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Imraldi 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
adalimumab

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatheptahydrat, bärnstenssyra, dinatriumsuccinat, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, mannitol, polysorbat 20 och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta

2 spritsuddar

2 förfyllda sprutor

2 spritsuddar

4 förfyllda sprutor

4 spritsuddar

6 förfyllda sprutor

6 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.

Läs bipacksedeln före användning.

Ta inte bort nålskyddet förrän du är redo att injicera.

Öppna.

Endast för engångsbruk.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvara 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)

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1216/010 1 förfylld spruta
EU/1/17/1216/011 2 förfyllda sprutor
EU/1/17/1216/012 4 förfyllda sprutor
EU/1/17/1216/013 6 förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Imraldi 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 FÖRFYLLED SPRUTA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Imraldi 40 mg injektionsvätska
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

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

40 mg/0,4 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (FÖRPACKNING MED FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Imraldi 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
adalimumab

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatheptahydrat, bärnstenssyra, dinatriumsuccinat, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, mannitol, polysorbat 20 och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld injektionspenna

2 spritsuddar

2 förfyllda injektionspennor

2 spritsuddar

4 förfyllda injektionspennor

4 spritsuddar

6 förfyllda injektionspennor

6 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning.

Läs bipacksedeln före användning.

Ta inte bort nålskyddet förrän du är redo att injicera.

Det finns ingen knapp på den förfyllda injektionspennan.

Öppna.

Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvara 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)

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1216/014 1 förfylld injektionspenna
EU/1/17/1216/015 2 förfyllda injektionspennor
EU/1/17/1216/016 4 förfyllda injektionspennor
EU/1/17/1216/017 6 förfyllda injektionspennor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Imraldi 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 FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Imraldi 40 mg injektionsvätska
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

40 mg/0,4 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Imraldi 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 ger dig också ett Patientkort. Det innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om före Imraldi ges till dig och under behandling med Imraldi. Ha med dig detta Patientkort under behandlingen och i 4 månader efter din (eller ditt barns) sista injektion av Imraldi.
- 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 Imraldi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Imraldi
3. Hur du använder Imraldi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Imraldi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

1. Vad Imraldi är och vad det används för

Imraldi innehåller den aktiva substansen adalimumab, ett läkemedel som har effekt på kroppens immunförsvar.

Imraldi är indicerat för behandling av:

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

Den aktiva substansen i Imraldi, adalimumab, är en monoklonal antikropp. Monoklonala antikroppar är proteiner som fäster på ett specifikt mål.

Adalimumabs mål är ett protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNF α), vilket finns i förhöjda nivåer vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan. Genom att fästa på TNF α minskar Imraldi inflammationsprocessen vid dessa sjukdomar.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Imraldi 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 Imraldi för att behandla din reumatoid artrit.

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

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

Imraldi används vanligen tillsammans med metotrexat. Om din läkare anser att metotrexat är olämpligt, kan Imraldi 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.

Imraldi 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.

Patienterna kanske först får andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt väl så kommer patienterna att få Imraldi för att behandla deras 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.

Imraldi används för att behandla ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska förändringar av ankyloserande spondylit hos vuxna. Om du har ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit så kommer du först att få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt väl så kommer du att få Imraldi för att minska tecken och symtom på din sjukdom.

Psoriasisartrit

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

Imraldi används för att behandla psoriasisartrit hos vuxna. Imraldi 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.

Imraldi används för att behandla måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna. Imraldi används också för att behandla svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar som väger 30 kg eller mer där topikal behandling och ljusbehandling inte har fungerat eller inte är lämplig.

Hidradenitis suppurativa hos vuxna och ungdomar

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

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

Crohns sjukdom hos vuxna och barn

Crohns sjukdom är en inflammatorisk tarmsjukdom.

Imraldi 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 fungerar tillräckligt väl kommer du att få Imraldi för att minska tecken och symtom på din Crohns sjukdom.

Ulcerös kolit hos vuxna och barn

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen.

Imraldi 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 väl så kommer du att få Imraldi för att minska tecken och symtom på din sjukdom.

Uveit utan infektion hos vuxna och barn

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

Imraldi används för att behandla

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

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

2. Vad du behöver veta innan du använder Imraldi

Använd inte Imraldi

- Om du är allergisk mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du har en allvarlig infektion, inklusive tuberkulos (se "Varningar och försiktighet"). Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har symtom på infektioner, t.ex. feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem.
- Om du har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att berätta för din läkare om du har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma (se "Varningar och försiktighet").

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Imraldi.

Allergisk reaktion

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

Infektion

- Om du har någon **infektion**, inklusive kroniska infektioner eller lokala infektioner (t.ex. bensår) måste du rådgröra med din läkare innan du börjar med Imraldi. Om du är osäker, kontakta din läkare.
- Du kan lättare få infektioner medan du får behandling med Imraldi. Denna risk kan öka ifall du har nedsatt lungfunktion. Dessa infektioner kan vara allvarliga och inkludera tuberkulos, infektioner orsakade av virus, svamp, parasiter eller bakterier, andra opportunistiska infektioner (ovanliga infektioner som är förknippade med ett försvagat immunförsvar) och sepsis (blodförgiftning). I sällsynta fall kan dessa infektioner bli livshotande. Det är viktigt att berätta för din läkare om du får symtom såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda Imraldi.

Tuberkulos

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

Resa/återkommande infektion

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

Hepatit B-virus

- Tala om för din läkare ifall du är bärare av **hepatitB-virus (HBV)**, ifall du har en aktiv HBV-infektion eller om du tror att du löper risk att få HBV. Din läkare bör testa dig för Hepatit B. Imraldi, kan reaktivera HBV-infektion hos personer som bär på 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 Imraldi. Du och din läkare ska vara särskilt uppmärksamma på tecken på infektion då du behandlas med Imraldi. Det är viktigt att tala om för din läkare om du får symtom på infektion, såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär.

Operation eller tandingrepp

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

Demyelinerande sjukdom

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

Vaccin

- Vissa **vacciner** innehåller försvagade men levande former av sjukdomsorsakande bakterier eller virus och dessa vacciner ska inte ges under behandlingen med Imraldi. Kontrollera med din läkare innan du vaccineras. Det rekommenderas att barn, om möjligt, får alla planerade vaccinationer för deras ålder innan de påbörjar behandling med Imraldi. Om du får Imraldi 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 ditt barns läkare och annan sjukvårdspersonal om att du använde Imraldi under din graviditet så att de kan bestämma när ditt nyfödda barn ska vaccineras.

Hjärtsvikt

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

Feber, blåmärken, blödning eller blekhet

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

Cancer

- Mycket sällsynta fall av vissa **cancertyper** har förekommit hos barn och vuxna som behandlas med Imraldi eller andra TNF α -blockerare. Patienter med svårare reumatoid artrit som har haft sjukdomen under längre tid kan ha en förhöjd risk att utveckla **lymfom** (en cancer som påverkar lymfsystemet) och leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg). Om du behandlas med Imraldi 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 Imraldi. Vissa av dessa patienter behandlades också med läkemedlet azatioprin eller merkaptopurin. Berätta för din läkare om du tar azatioprin eller merkaptopurin tillsammans med Imraldi.
- Även fall av **icke-melanom hudcancer** har förekommit hos patienter som behandlas med Imraldi. Om nya områden med skadad hud uppstår under eller efter behandling eller ifall existerande märken eller områden med skada ändrar utseende, berätta detta för din läkare.
- Det har förekommit **andra cancerformer än lymfom**, hos de patienter med en särskild lungsjukdom kallad kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och som behandlas med andra TNF α -blockerare. Om du har KOL, eller om du är storrökare, ska du diskutera med din läkare huruvida det är lämpligt att behandla dig med TNF α -blockerare.

Lupus-liknande syndrom

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

Barn och ungdomar

- Ge inte Imraldi till barn under 2 år med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit.
- Använd inte 40 mg förfylld spruta om andra doser än 40 mg rekommenderas.

Andra läkemedel och Imraldi

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

Imraldi 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 antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

Du ska inte använda Imraldi tillsammans med läkemedel som innehåller de aktiva substanserna anakinra eller abatacept på grund av den ökade risken för allvarliga infektioner. Om du har frågor, vänligen kontakta din läkare.

Graviditet och amning

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

Körförmåga och användning av maskiner

Imraldi 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 Imraldi används.

Imraldi innehåller natrium och sorbitol

Sorbitol

Detta läkemedel innehåller 20 mg sorbitol per förfylld spruta. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Natrium

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

3. Hur du använder Imraldi

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

Vuxna med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit

Imraldi förfylld spruta och förfylld injektionspenna finns bara som en dos om 40 mg. Det är således inte möjligt att administrera Imraldi förfylld spruta och förfylld injektionspenna till pediatriska patienter som kräver mindre än hel dos om 40 mg. Om en alternativ dos krävs ska andra beredningar som erbjuder ett sådant alternativ användas.

Imraldi injiceras under huden (subkutan användning). Den vanliga doseringen för vuxna med reumatoid artrit, ankyloserande spondylit, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit, och för patienter med psoriasisartrit är 40 mg adalimumab givet varannan vecka som en enkel dos.

Vid reumatoid artrit används metotrexat tillsammans med Imraldi. Om din läkare beslutar att metotrexat inte är lämpligt kan Imraldi användas ensamt.

Om du har reumatoid artrit och du inte får metotrexat tillsammans med Imraldi så kan din läkare besluta att ge dig 40 mg adalimumab varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger från 10 kg upp till 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är 20 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är 40 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna med entesitrelaterad artrit

Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger från 15 kg upp till 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är 20 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna från 6 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är 40 mg varannan vecka.

Vuxna med psoriasis

Den vanliga dosen för vuxna med psoriasis är en startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) som följs av 40 mg som ges varannan vecka och som börjar en vecka efter startdosen. Du ska fortsätta injicera Imraldi så länge som din läkare ordinerar detta. Om dosen inte har tillräcklig effekt kan din läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med plackpsoriasis

Barn och ungdomar 4–17 år som väger från 15 kg upp till 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är en startdos på 20 mg, följt av 20 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar 4–17 år som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är en startdos på 40 mg, följt av 40 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.

Vuxna med hidradenitis suppurativa

Den vanliga dosen för hidradenitis suppurativa är en startdos på 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av en dos om 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare. Efter ytterligare två veckor fortsätter behandlingen med en dosering på 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka, enligt din läkares ordination. Det rekommenderas att du använder en bakteriedödande lösning dagligen på de områden som är påverkade.

Ungdomar med hidradenitis suppurativa 12–17 år som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är en startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg varannan vecka med start en vecka senare. Om denna dos inte fungerar tillräckligt väl, kan din läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Det rekommenderas att du dagligen använder en bakteriedödande lösning på de påverkade områdena.

Vuxna med Crohns sjukdom

Den vanliga doseringen för Crohns sjukdom är 80 mg (som två 40 mg injektioner samma dag) initialt vid följt av 40 mg varannan vecka som påbörjas två veckor senare. Ifall en snabbare effekt är nödvändig, kan din läkare ge dig en startdos på 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare och därefter 40 mg varannan vecka. Om denna dos inte fungerar tillräckligt väl, kan din läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med Crohns sjukdom

Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg

Den vanliga doseringen är 40 mg initialt följt av 20 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs så kan ditt barns läkare förskriva en startdos av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg två veckor senare.

Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka. Om dosen inte har tillräcklig effekt kan läkaren öka doseringen till 20 mg varje vecka.

Barn och ungdomar 6–17 år som väger 40 kg eller mer

Den vanliga doseringen är 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) initialt följt av 40 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs så kan ditt barns läkare förskriva en startdos av 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller som två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd) följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare.

Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka. Om denna dos inte fungerar tillräckligt väl, kan läkaren öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Vuxna med ulcerös kolit

Den vanliga doseringen med Imraldi för vuxna med ulcerös kolit är 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller som två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd) följt av 80 mg två veckor senare och därefter 40 mg varannan vecka. Om detta inte fungerar tillräckligt väl, kan läkaren öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med ulcerös kolit

Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger mindre än 40 kg

Den vanliga doseringen av Imraldi är 80 mg (som två 40 mg injektioner samma dag) initialt, följt av 40 mg (som en 40 mg injektion) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.

Patienter som fyller 18 år medan de står på 40 mg varannan vecka ska fortsätta med sin ordinerade dos.

Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer

Den vanliga doseringen av Imraldi är 160 mg (som fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd) initialt, följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 80 mg varannan vecka.

Patienter som fyller 18 år medan de står på 80 mg varannan vecka ska fortsätta med sin ordinerade dos.

Vuxna med icke-infektiös uveit

Den vanliga doseringen för vuxna med icke-infektiös uveit är en startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen. Du ska fortsätta injicera Imraldi så länge som din läkare ordinerar detta.

Vid icke-infektiös uveit kan kortikosteroider, eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet, fortsätta att tas under behandling med Imraldi. Imraldi kan även ges ensamt.

Barn och ungdomar från 2 års ålder med kronisk uveit utan infektion

Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger mindre än 30 kg

Den vanliga doseringen av Imraldi är 20 mg varannan vecka tillsammans med metotrexat.

Ditt barns läkare kan också ordinera en startdos på 40 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen.

Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den vanliga doseringen av Imraldi är 40 mg varannan vecka tillsammans med metotrexat.

Läkare kan också ordinera en startdos på 80 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen.

Administreringssätt och administreringsväg

Imraldi ges via en injektion under huden (via subkutan injektion). Bruksanvisning finns i avsnitt 7.

Om du använt mer Imraldi än du borde

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

Om du har glömt att använda Imraldi

Om du glömmar bort att ge dig själv en injektion, ska du ta en dos av Imraldi 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 Imraldi

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

Sök omedelbart läkare om du märker något av följande:

- Allvarliga utslag, nässelutslag eller andra tecken på allergisk reaktion;
- svullet ansikte, svullna händer, fötter;
- ansträngd andning, svårt att svälja;
- andnöd vid ansträngning eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar.

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

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

Symtomen som beskrivs ovan kan vara tecken på biverkningar som beskrivs nedan och som har observerats vid användning av adalimumab.

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

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

- hudutslag;
- smärta i musklerna.

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

- allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning och influensa);
- infektioner i tarmarna (inklusive gastroenterit);
- hudinfektioner (inklusive cellulit och bältros);
- öroninfektioner;
- muninfektioner (inklusive tandinfektioner och munsår);
- infektioner i reproduktionsorganen;
- 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 (blåmärke);
- hosta;
- astma;
- andfåddhet;
- blödning i magtarmkanalen;
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppblåsthet, halsbränna);
- magsyrereflux;
- siccasyndrom (inklusive 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 leder till att den påverkade vävnaden svullnar upp);
- feber;
- sänkt antal blodplättar (trombocyter) vilket ökar risken för blödning eller blåmärken;

- försämrad läkning.

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

- opportunistiska infektioner (vilket inkluderar tuberkulos och andra infektioner som kan uppstå då motståndet mot sjukdomarna är sänkt);
- neurologiska infektioner (inklusive hjärnhinneinflammation orsakad av virus);
- ögoninfektioner;
- bakterieinfektioner;
- divertikulit (inflammation och infektion av tjocktarmen);
- cancer, inklusive lymfom (cancer i lymfsystemet) och melanom (en typ av hudcancer);
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (oftast som sjukdomen sarkoidos);
- vaskulit (inflammation i blodkärlen);
- skakningar;
- neuropati (nervskada);
- stroke;
- hörselbortfall, ringande;
- 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 inflammation);
- pulmonell embolism (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 (vätskeansamling i ansiktet);
- gallblåseinflammation, gallstenar;
- fettlever (ansamling av fett i leverceller);
- nattliga svettningar;
- ärr;
- onormalt muskelsönderfall;
- systemisk lupus erythematosus (inklusive inflammation av huden, hjärtat, lungor, leder och andra organsystem);
- sömnstörning;
- impotens;
- inflammationer.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg);
- allvarlig allergisk reaktion med chock;
- multipel skleros;
- nervrubbning (såsom inflammation i ögats synnerv och Guillain-Barrés syndrom, en sjukdom som kan orsaka muskelsvaghet, känselrubbningar, stickningar i armar och överkropp);
- hjärtat slutar pumpa;
- lungfibros (ärrbildning i lungan);
- hål på tarmen;
- hepatit;
- reaktivering av hepatit B;
- autoimmun hepatit (leverinflammation orsakad av kroppens eget immunsystem);
- kutan vaskulit (inflammation av blodkärlen i huden);

- Stevens-Johnsons syndrom (tidiga symtom inkluderar sjukdomskänsla, feber, huvudvärk och hudutslag);
- ansiktsödem associerad med allergiska reaktioner;
- erytema multiforme (inflammatoriska hudutslag);
- lupusliknande syndrom;
- angioödem (lokal svullnad av huden);
- lichenoida hudreaktioner (kliande röd-lila hudutslag).

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- hepatospleniskt T-cellslymfom (en sällsynt blodcancer som ofta är dödlig);
- Merkelcellcarcinom (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 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 1 000 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 Imraldi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten på kartongen efter EXP Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Alternativ förvaring:

Vid behov (till exempel om du reser), så kan en Imraldi förfylld spruta förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) under högst 28 dagar – säkerställ att den skyddas från ljus. Då den tas ur kylskåpet för förvaring i rumstemperatur, måste sprutan användas inom 28 dagar eller kasseras, även om den stoppas tillbaka i kylskåpet.

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

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är adalimumab.
- Övriga innehållsämnen är natriumcitrat, citronsyramonohydrat, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sorbitol, polysorbat 20 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Imraldi 40 mg injektionsvätska i förfylld spruta kommer i en 0,8 ml klar till opalescent och färglös till ljusbrun lösning.

Imraldi finns i förpackningar som innehåller 1, 2, 4 eller 6 förfyllda sprutor (typ 1-glas) med en rostfri nål, ett styvt nålskydd, en gummikolv, en kolvstång, en sprutkropp med säkerhetsskydd och en fingerfläns för patientanvändning 2, 2, 4 eller 6 spritsuddar ingår i respektive förpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederländerna

Tillverkare

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp

Nederländerna

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederländerna

Kontakta lokal företrädare för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România

Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.

Sími: + 354 540 8000

Tel: + 421 2 323 340 08

Italia

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 02 584 99 010

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 207 401 200

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 76 57 15

Sverige

Biogen Sweden AB

Tel: +46 8 594 113 60

Latvija

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 68 688 158

Denna text ändrades senast

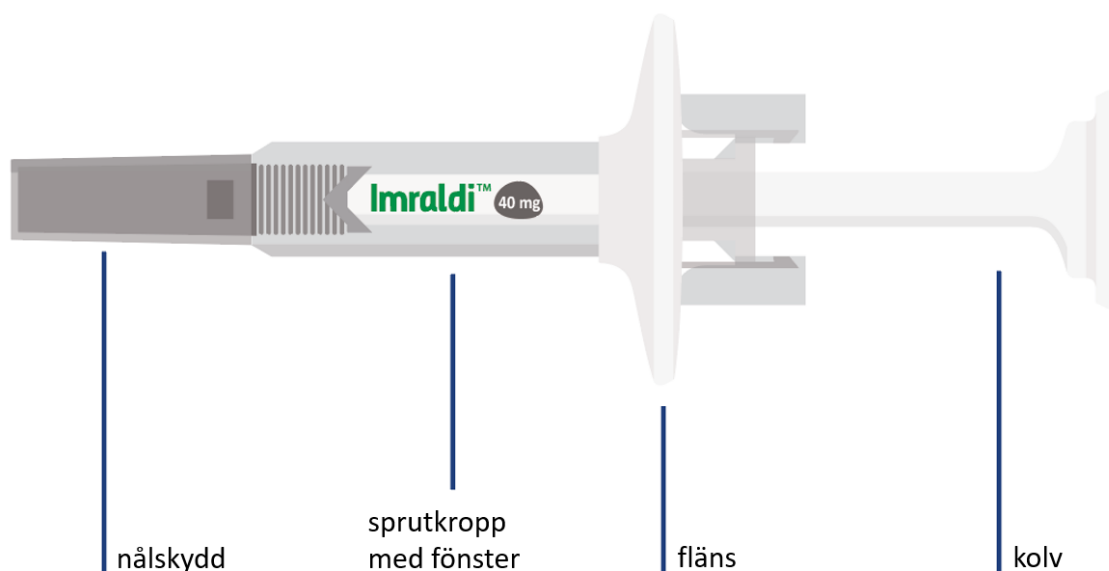
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Bruksanvisning

Följ dessa anvisningar noga, så skapar du snabbt en rutin för en säker injektion.

- Be läkaren eller sjuksköterskan visa dig hur du använder den förfyllda sprutan innan du själv injicerar. Läkaren eller sjuksköterskan ska säkerställa att du kan använda sprutan på rätt sätt.

Din förfyllda spruta med en singeldos



När du har tryckt ned kolven helt, dras nålen tillbaka för att förhindra nålsticksskada.

Hantering av den förfyllda sprutan

Förvaring av sprutan

- Sprutan ska förvaras i kylskåpet, men den får inte frysas.
- Förvara sprutan i kartongen och skydda den mot ljus.
- Förvara sprutan utom syn- och räckhåll för barn.

Kassering av sprutan

- Varje spruta får bara användas en gång. En spruta får aldrig återanvändas.
- Kasta den använda sprutan i en särskild behållare enligt anvisningar från läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Försiktighet

- Om du tappar sprutan med nålskyddet PÅ kan du använda sprutan. Använd inte sprutan om du tappar sprutan UTAN nålskyddet. Nålen kan vara smutsig eller skadad.
- Använd inte en skadad spruta.

Skötsel av injektionsställe

- Välj ett område med fett för injektion:
Områden med fett, såsom magen, är vanligtvis de bästa injektionsställena. Områden med fett är lättare att nypa ihop och är bra för att kunna föra in nålen på rätt sätt.
- Använd olika injektionsställe varje gång:
När du väljer ett injektionsställe, välj ett område som du inte har använt nyligen för att förhindra ömhet och blåmärken.
- Tryck ned kolven långsamt:
Snabba injektioner kan ibland vara smärtsamma. Om du trycker ned kolven långsamt kan injektionen kännas mer bekväm.

Hur du injicerar med den förfyllda sprutan

1. Samla ihop utrustningen



Placera den förfyllda sprutan och spritsuddarna på en ren, torr yta.

- Kom ihåg att tvätta händerna!
- Ta inte av skyddet än!

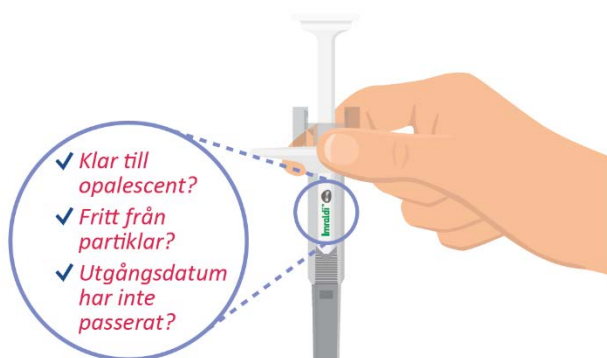
2. Vänta 15-30 minuter



Vänta 15-30 minuter så att den förfyllda sprutan når rumstemperatur. Detta minskar smärtan under injektion.

- Ta inte av nålskyddet än!

3. Kontrollera läkemedlet och utgångsdatum

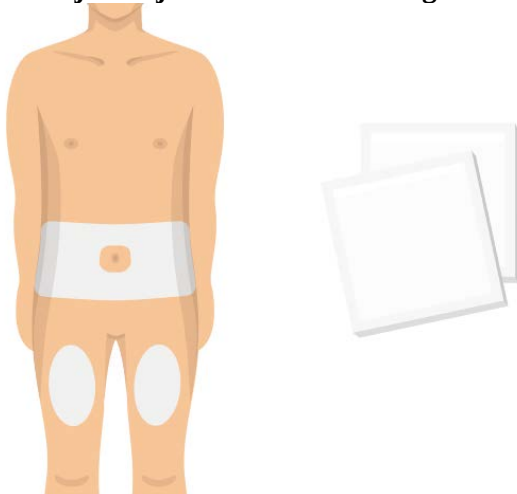


Kontrollera alltid att läkemedlet är klart till opalescent, färglöst till ljusbrunt, fritt från partiklar och att utgångsdatum inte har passerat. Om läkemedlet inte är klart till opalescent, färglöst till ljusbrunt, fritt från partiklar eller om utgångsdatum har passerat ska du inte använda det.

Du kan se en eller flera luftbubblor och det är ofarligt. Du behöver inte ta bort den.

- Ta inte av nålskyddet än!

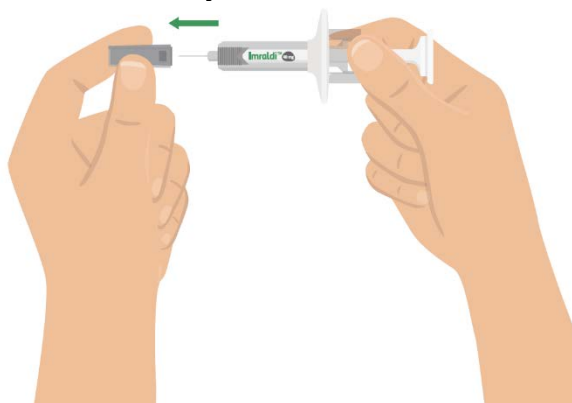
4. Välj ett injektionsställe och rengör huden



Välj ett injektionsställe på kroppen. Buken (förutom området runt naveln) eller låren är bäst. Rengör injektionsstället med en spritsudd. Vidrör inte området igen före injektionen.

- Undvik hud som är öm, har blåmärken, ärr, fjällar eller har röda fläckar.

5. Dra av nålskyddet

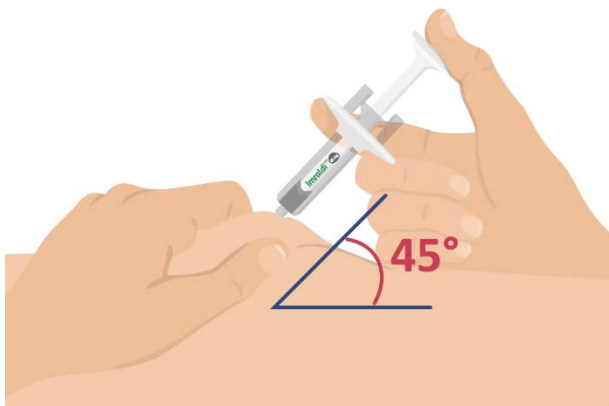


Dra försiktigt av nålskyddet.

Det är normalt att se några droppar vätska komma ut vid nålen.

Om du tar av nålskyddet innan du är redo att injicera, **ska du inte sätta tillbaka det**. Detta kan böja eller skada nålen. Du kan av misstag sticka dig eller slösa läkemedel.

6. Nyp ihop huden och för in nålen



Nyp försiktigt ihop huden och för in nålen helt i en vinkel på cirka 45 grader mot huden.

7. Tryck ned kolven helt



Håll sprutan i ett stadigt grepp och tryck ned kolven helt.
Lyft därefter upp tummen så att nålen dras tillbaka i sprutkroppen.

8. Ta bort sprutan och kassera den

Du har fått din dos om...

- ✓ *Nålen är tillbakadragen*
- ✓ *Kolven är helt nedtryckt*
- ✓ *Inget läkemedelsläckage (en liten droppe är ok)*



Ta bort sprutan från huden.

När du har injicerat Imraldi, kontrollera att nålen är tillbakadragen och kasta omedelbart den använda sprutan i en särskild behållare enligt anvisningar från läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

- Osäker på om du har fått dosen? Kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Bipacksedel: Information till patienten

Imraldi 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 ger dig också ett Patientkort. Det innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om före Imraldi ges till dig och under behandling med Imraldi. Ha med dig detta Patientkort under behandlingen och i 4 månader efter din (eller ditt barns) sista injektion av Imraldi.
- 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 Imraldi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Imraldi
3. Hur du använder Imraldi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Imraldi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

1. Vad Imraldi är och vad det används för

Imraldi innehåller den aktiva substansen adalimumab, ett läkemedel som har effekt på kroppens immunförsvar.

Imraldi är indicerat för behandling av:

- reumatoid artrit,
- polyartikulär juvenil idiopatisk artrit,
- entesitrelaterad artrit,
- ankyloserande spondylit,
- axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit,
- psoriasisartrit,
- psoriasis,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohns sjukdom,
- ulcerös kolit och
- icke-infektiös uveit.

Den aktiva substansen i Imraldi, adalimumab, är en monoklonal antikropp. Monoklonala antikroppar är proteiner som fäster på ett specifikt mål.

Adalimumabs mål är ett protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNF α), vilket finns i förhöjda nivåer vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan. Genom att fästa på TNF α minskar Imraldi inflammationsprocessen vid dessa sjukdomar.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Imraldi 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 Imraldi för att behandla din reumatoid artrit.

Imraldi kan också användas för att behandla svår, aktiv och progressiv (fortskridande) reumatoid artrit som inte tidigare behandlats med metotrexat.

Imraldi kan bromsa förstörelsen av brosk och skelett i lederna som sjukdomen orsakar och kan därför öka din förmåga att utföra dagliga aktiviteter.

Imraldi används vanligen tillsammans med metotrexat. Om din läkare anser att metotrexat är olämpligt, kan Imraldi 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.

Imraldi 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. Patienterna kanske först får andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt väl så kommer patienterna att få Imraldi för att behandla deras 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.

Imraldi används för att behandla ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska förändringar av ankyloserande spondylit hos vuxna. Om du har ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit så kommer du först att få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt väl så kommer du att få Imraldi för att minska tecken och symtom på din sjukdom.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna som beror på sjukdomen psoriasis.

Imraldi används för att behandla psoriasisartrit hos vuxna. Imraldi 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.

Imraldi används för att behandla måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna. Imraldi används också för att behandla svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar som väger 30 kg eller mer där topikal behandling och ljusbehandling inte har fungerat eller inte är lämpligt.

Hidradenitis suppurativa hos vuxna och ungdomar

Hidradenitis suppurativa (ibland kallat acne inversa) är en långvarig och ofta smärtsam inflammatorisk hudsjukdom. Symtomen kan vara ömma noduli (knölar) och abscesser (bölder) som kan läcka var. Sjukdomen påverkar vanligen specifika områden av huden, t.ex. under bröstet, armhållorna, insidan av låren, lumsken och rumpan. Ärrbildning kan också uppstå i de påverkade områdena.

Imraldi används för att behandla hidradenitis suppurativa hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder. Imraldi kan minska antalet knölar och bölder du har samt smärtan som ofta är kopplad till sjukdomen. Du kanske först får andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt väl får du Imraldi.

Crohns sjukdom hos vuxna och barn

Crohns sjukdom är en inflammatorisk tarmsjukdom.

Imraldi 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 fungerar tillräckligt väl kommer du att få Imraldi för att minska tecken och symtom på din Crohns sjukdom.

Ulcerös kolit hos vuxna och ungdomar

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen

Imraldi 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 väl så kommer du att få Imraldi för att minska tecken och symtom på din sjukdom.

Uveit utan infektion hos vuxna och barn

Uveit utan infektion är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat.

Imraldi används för att behandla

- Vuxna med uveit utan infektion med inflammation som påverkar bakre delen av ögat
- Barn från 2 års ålder med kronisk uveit utan infektion där inflammationen påverkar främre delen av ögat

Inflammationen kan leda till försämrad syn och/eller förekomst av floaters i ögat (svarta prickar eller stripiga linjer som rör sig över synfältet). Imraldi fungerar genom att minska denna inflammation.

2. Vad du behöver veta innan du använder Imraldi

Använd inte Imraldi

- Om du är allergisk mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du har en allvarlig infektion, inklusive tuberkulos (se "Varningar och försiktighet"). Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har symtom på infektioner, t.ex. feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem.
- Om du har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att berätta för din läkare om du har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma (se "Varningar och försiktighet").

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Imraldi.

Allergisk reaktion

- Om du får allergiska reaktioner med symtom såsom trångghetskänsla i bröstet, väsande andning, yrsel, svullnad eller klåda, ska du sluta injicera Imraldi och kontakta din läkare omgående eftersom dessa reaktioner, i sällsynta fall, kan vara livshotande.

Infektion

- Om du har någon **infektion**, inklusive kroniska infektioner eller lokala infektioner (t.ex. bensår) måste du rådgröra med din läkare innan du börjar med Imraldi. Om du är osäker, kontakta din läkare.
- Du kan lättare få infektioner medan du får behandling med Imraldi. Denna risk kan öka ifall du har nedsatt lungfunktion. Dessa infektioner kan vara allvarliga och inkludera tuberkulos, infektioner orsakade av virus, svamp, parasiter eller bakterier, andra opportunistiska infektioner (ovanliga infektioner som är förknippade med ett försvagat immunförsvar) och sepsis (blodförgiftning). I sällsynta fall kan dessa infektioner bli livshotande. Det är viktigt att berätta för din läkare om du får symtom såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda Imraldi.

Tuberkulos

- Eftersom fall av **tuberkulos** har rapporterats hos patienter som behandlats med Imraldi, kommer läkaren att undersöka dig för tecken och symtom på tuberkulos innan behandling med Imraldi påbörjas. Denna omfattar en grundlig medicinsk utvärdering inklusive din sjukdomshistoria och screeningundersökningar (t.ex. lungröntgen och en tuberkulintest). Utförandet och resultaten av dessa tester ska anges på ditt Patientkort. Det är mycket viktigt att du berättar för din läkare om du någonsin har haft tuberkulos, eller om du har varit i nära kontakt med någon som har haft tuberkulos. Tuberkulos kan utvecklas under behandling även om du har fått förebyggande behandling mot tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktminskning, apati, lätt feber), eller om någon annan infektion uppkommer under eller efter behandlingen, måste du genast berätta detta för din läkare.

Resa/återkommande infektion

- Tala om för din läkare ifall du har bott eller rest i regioner där svampinfektioner såsom histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos är ständigt närvarande (endemiska).
- Tala om för din läkare om du tidigare har haft problem med återkommande infektioner eller andra åkommor som ökar risken för infektioner.

Hepatit B-virus

- Tala om för din läkare ifall du är bärare av **hepatitB-virus (HBV)**, ifall du har en aktiv HBV-infektion eller om du tror att du löper risk att få HBV. Din läkare bör testa dig för Hepatit B. Imraldi, kan reaktivera HBV-infektion hos personer som bär på 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 Imraldi. Du och din läkare ska vara särskilt uppmärksamma på tecken på infektion då du behandlas med Imraldi. Det är viktigt att tala om för din läkare om du får symtom på infektion, såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär.

Operation eller tandingrepp

- Om du snart ska genomgå en **operation eller ett tandingrepp**, tala om för din läkare att du tar Imraldi. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda Imraldi.

Demylinerande sjukdom

- Om du har eller utvecklar en **demylinerande sjukdom** (en sjukdom som påverkar det isolerande lagret runt nerverna) såsom multipel skleros (MS), kommer din läkare att göra en bedömning om du kan få eller ska fortsätta behandlas med Imraldi. Berätta omedelbart för din läkare om du får symtom så som ändringar i synen, svaghet i armar eller ben, eller domningar eller stickningar någonstans på kroppen.

Vaccin

- Vissa **vacciner** innehåller försvagade men levande former av sjukdomsorsakande bakterier eller virus och dessa vacciner ska inte ges under behandlingen med Imraldi. Kontrollera med din läkare innan du vaccineras. Det rekommenderas att barn, om möjligt, får alla planerade vaccinationer för deras ålder innan de påbörjar behandling med Imraldi. Om du får Imraldi 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 ditt barns läkare och annan sjukvårdspersonal om att du använde Imraldi under din graviditet så att de kan bestämma när ditt nyfödda barn ska vaccineras.

Hjärtsvikt

- Om du har **mild hjärtsvikt** och behandlas med Imraldi, måste dina hjärtproblem övervakas noggrant av din läkare. Det är viktigt att tala om för din läkare om du har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma. Om du utvecklar nya symtom eller om dina symtom på hjärtsvikt förvärras (t.ex. andfåddhet eller svullna fötter), måste du kontakta din läkare omedelbart. Din läkare kommer att avgöra om du bör få Imraldi.

Feber, blåmärken, blödning eller blekhet

- Hos vissa patienter klarar inte kroppen att tillverka tillräckligt antal blodceller för att bekämpa infektioner eller stoppa blödningar. Om du får **feber** som inte går ner, får **blåmärken** eller om du **blöder** lätt eller ser mycket **blek** ut bör du omedelbart ringa din läkare. Din läkare kan då besluta att behandlingen ska avbrytas.

Cancer

- Mycket sällsynta fall av vissa **cancertyper** har förekommit hos barn och vuxna som behandlas med Imraldi eller andra TNF α -blockerare. Patienter med svårare reumatoid artrit som har haft sjukdomen under längre tid kan ha en förhöjd risk att utveckla **lymfom** (en cancer som påverkar lymfsystemet) och leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg). Om du behandlas med Imraldi 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 Imraldi. Vissa av dessa patienter behandlades också med läkemedlet azatioprin eller merkaptopurin. Berätta för din läkare om du tar azatioprin eller merkaptopurin tillsammans med Imraldi.
- Även fall av **icke-melanom hudcancer** har förekommit hos patienter som behandlas med Imraldi. Om nya områden med skadad hud uppstår under eller efter behandling eller ifall existerande märken eller områden med skada ändrar utseende, berätta detta för din läkare.
- Det har förekommit **andra cancerformer än lymfom**, hos de patienter med en särskild lungsjukdom kallad kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och som behandlas med andra TNF α -blockerare. Om du har KOL, eller om du är storrökare, ska du diskutera med din läkare huruvida det är lämpligt att behandla dig med TNF α -blockerare.

Lupus-liknande syndrom

- I sällsynta fall kan behandling med Imraldi ge ett lupusliknande syndrom. Kontakta din läkare om symtom som ihållande, oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet uppstår.

Barn och ungdomar

- Ge inte Imraldi till barn under 2 år med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit.
- Använd inte 40 mg förfylld injektionspenna om andra doser än 40 mg rekommenderas.

Andra läkemedel och Imraldi

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Imraldi 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 antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

Du ska inte använda Imraldi tillsammans med läkemedel som innehåller de aktiva substanserna anakinra eller abatacept på grund av den ökade risken för allvarliga infektioner. Om du har frågor, vänligen kontakta din läkare.

Graviditet och amning

- Du bör överväga att använda adekvat preventivmetod för att förhindra graviditet när du använder Imraldi och fortsätta använda det i minst 5 månader efter den sista behandlingen med Imraldi.
- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.
- Imraldi 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.
- Imraldi kan användas under amning.
- Om du får Imraldi 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 Imraldi under din graviditet innan ditt nyfödda barn ska vaccineras. (För mer information om vacciner se avsnittet "Varningar och försiktighet").

Körförmåga och användning av maskiner

Imraldi 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 Imraldi används.

Imraldi innehåller natrium och sorbitol

Sorbitol

Detta läkemedel innehåller 20 mg sorbitol per förfylld injektionspenna. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 0,8 ml dos, d.v.s. är näst intill natriumfritt.

3. Hur du använder Imraldi

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vuxna med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit

Imraldi förfylld spruta och förfylld injektionspenna finns bara som en dos om 40 mg. Det är således inte möjligt att administrera Imraldi förfylld spruta och förfylld injektionspenna till pediatrika patienter som kräver mindre än hel dos om 40 mg. Om en alternativ dos krävs ska andra beredningar som erbjuder ett sådant alternativ användas.

Imraldi injiceras under huden (subkutan användning). Den vanliga doseringen för vuxna med reumatoid artrit, ankyloserande spondylit, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit, och för patienter med psoriasisartrit är 40 mg adalimumab givet varannan vecka som en enkel dos.

Vid reumatoid artrit används metotrexat tillsammans med Imraldi. Om din läkare beslutar att metotrexat inte är lämpligt kan Imraldi användas ensamt.

Om du har reumatoid artrit och du inte får metotrexat tillsammans med Imraldi så kan din läkare besluta att ge dig 40 mg adalimumab varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger från 10 kg upp till 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är 20 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är 40 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna med entesitrelaterad artrit

Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger från 15 kg upp till 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är 20 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna från 6 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är 40 mg varannan vecka.

Vuxna med psoriasis

Den vanliga dosen för vuxna med psoriasis är en startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) som följs av 40 mg som ges varannan vecka och som börjar en vecka efter startdosen. Du ska fortsätta injicera Imraldi så länge som din läkare ordinerar detta. Om dosen inte har tillräcklig effekt kan din läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med plackpsoriasis

Barn och ungdomar 4–17 år som väger från 15 kg upp till 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är en startdos på 20 mg, följt av 20 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar 4–17 år som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är en startdos på 40 mg, följt av 40 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.

Vuxna med hidradenitis suppurativa

Den vanliga dosen för hidradenitis suppurativa är en startdos på 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av en dos om 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare. Efter ytterligare två veckor fortsätter behandlingen med en dos på 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka, enligt din läkares ordination. Det rekommenderas att du använder en bakteriedödande lösning dagligen på de områden som är påverkade.

Ungdomar med hidradenitis suppurativa 12–17 år som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är en startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg varannan vecka med start en vecka senare. Om denna dos inte fungerar tillräckligt väl, kan din läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Det rekommenderas att du dagligen använder en bakteriedödande lösning på de påverkade områdena.

Vuxna med Crohns sjukdom

Den vanliga doseringen för Crohns sjukdom är 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) initialt vid följt av 40 mg varannan vecka som påbörjas två veckor senare. Ifall en snabbare effekt är nödvändig, kan din läkare ge dig en startdos på 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare och därefter 40 mg varannan vecka. Om denna dos inte fungerar tillräckligt väl, kan din läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med Crohns sjukdom

Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg

Den vanliga doseringen är 40 mg initialt följt av 20 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs så kan ditt barns läkare förskriva en startdos av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg två veckor senare.

Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka. Om dosen inte har tillräcklig effekt kan läkaren öka doseringen till 20 mg varje vecka.

Barn och ungdomar 6–17 år som väger 40 kg eller mer

Den vanliga doseringen är 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) initialt följt av 40 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs så kan ditt barns läkare förskriva en startdos av 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller som två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd) följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare.

Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka. Om denna dos inte fungerar tillräckligt väl, kan läkaren öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Vuxna med ulcerös kolit

Den vanliga doseringen med Imraldi för vuxna med ulcerös kolit är 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller som två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd) följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare och därefter 40 mg varannan vecka. Om detta inte fungerar tillräckligt väl, kan läkaren öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med ulcerös kolit

Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger mindre än 40 kg

Den vanliga doseringen av Imraldi är 80 mg (som två 40 mg injektioner samma dag) initialt, följt av 40 mg (som en 40 mg injektion) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.

Patienter som fyller 18 år medan de står på 40 mg varannan vecka ska fortsätta med sin ordinerade dos.

Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer

Den vanliga doseringen av Imraldi är 160 mg (som fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd) initialt, följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 80 mg varannan vecka.

Patienter som fyller 18 år medan de står på 80 mg varannan vecka ska fortsätta med sin ordinerade dos.

Vuxna med icke-infektiös uveit

Den vanliga doseringen för vuxna med icke-infektiös uveit är en startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen. Du ska fortsätta injicera Imraldi så länge som din läkare ordinerar detta.

Vid icke-infektiös uveit kan kortikosteroider, eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet, fortsätta att tas under behandling med Imraldi. Imraldi kan även ges ensamt.

Barn och ungdomar från 2 års ålder med kronisk uveit utan infektion

Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger mindre än 30 kg

Den vanliga doseringen av Imraldi är 20 mg varannan vecka tillsammans med metotrexat.

Ditt barns läkare kan också ordinera en startdos på 40 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen.

Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den vanliga doseringen av Imraldi är 40 mg varannan vecka tillsammans med metotrexat.

Läkare kan också ordinera en startdos på 80 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen.

Administreringssätt och administreringsväg

Imraldi ges via en injektion under huden (via subkutan injektion). Bruksanvisning finns i avsnitt 7.

Om du använt mer Imraldi än du borde

Om du råkar injicera Imraldi oftare än du borde, kontakta din läkare eller apotekspersonal och förklara att du har tagit för mycket av läkemedlet. Ta alltid med dig den yttre kartongen, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Imraldi

Om du glömmer bort att ge dig själv en injektion, ska du ta en dos av Imraldi 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 Imraldi

Beslutet att sluta använda Imraldi ska diskuteras med din läkare. Dina symtom kan återkomma då behandlingen avslutas.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. De flesta biverkningar är milda till måttliga. Vissa kan emellertid vara allvarliga och kräva behandling. Biverkningar kan uppträda upp till minst 4 månader eller senare efter den sista Imraldi-injektionen.

Sök omedelbart läkare om du märker något av följande:

- allvarliga utslag, nässelutslag eller andra tecken på allergisk reaktion;
- svullet ansikte, svullna händer, fötter;
- ansträngd andning, svårt att svälja;
- andnöd vid ansträngning eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar.

Berätta för din läkare så fort som möjligt om du märker något av det följande:

- tecken på infektion såsom feber, illamående, sår, tandproblem, brännande känsla då man kissar;
- svaghets- eller trötthetskänsla;
- hosta;
- stickningar;
- känselbortfall;
- dubbelseende;
- arm- eller bensvaghet;
- en bula eller ett öppet sår som inte läker;
- tecken och symtom på blodsjukdomar såsom långvarig feber, blåmärken, blödning, blekhet.

Symtomen som beskrivs ovan kan vara tecken på biverkningar som beskrivs nedan och som har observerats vid användning av 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;
- buksmärtor;
- illamående och kräkning;
- hudutslag;
- smärta i musklerna.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning och influensa);
- infektioner i tarmarna (inklusive gastroenterit);
- hudinfektioner (inklusive cellulit och bältros);
- öroninfektioner;
- muninfektioner (inklusive tandinfektioner och munsår);
- infektioner i reproduktionsorganen;
- 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 (blåmärke);
- hosta;
- astma;
- andfåddhet;
- blödning i magtarmkanalen;
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppblåsthet, halsbränna);
- magsyrereflux;
- siccasyndrom (inklusive 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 leder till att den påverkade vävnaden svullnar upp);
- feber;
- sänkt antal blodplättar (trombocyter) vilket ökar risken för blödning eller blåmärken;
- försämrad läkning.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- opportunistiska infektioner (vilket inkluderar tuberkulos och andra infektioner som kan uppstå då motståndet mot sjukdomarna är sänkt);
- neurologiska infektioner (inklusive hjärnhinneinflammation orsakad av virus);
- ögoninfektioner;
- bakterieinfektioner;
- divertikulit (inflammation och infektion av tjocktarmen);
- cancer, inklusive lymfom (cancer i lymfsystemet) och melanom (en typ av hudcancer);
- immunrubbningar som kan påverkar lungor, hud och lymfkörtlar (oftast som sjukdomen sarkoidos);
- vaskulit (inflammation i blodkärlen);
- skakningar;
- neuropati (nervskada);
- stroke;
- hörselbortfall, ringande;
- 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 inflammation);
- pulmonell embolism (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 (vätskeansamling i ansiktet);
- gallblåseinflammation, gallstenar;
- fettlever (ansamling av fett i leverceller);
- nattliga svettningar;
- ärr;
- onormalt muskelsönderfall;
- systemisk lupus erythematosus (inklusive inflammation av huden, hjärtat, lungor, leder och andra organsystem);
- sömnstörning;
- impotens;
- inflammationer.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg);
- allvarlig allergisk reaktion med chock;
- multipel skleros;
- nervrubbning (såsom inflammation i ögats synnerv och Guillain-Barrés syndrom, en sjukdom som kan orsaka muskelsvaghet, känselrubbningar, stickningar i armar och överkropp);
- hjärtat slutar pumpa;
- lungfibros (ärrbildning i lungan);
- hål på tarmen;
- hepatit;
- reaktivering av hepatit B;

- autoimmun hepatit (leverinflammation orsakad av kroppens eget immunsystem);
- kutan vaskulit (inflammation av blodkärlen i huden);
- Stevens-Johnsons syndrom (tidiga symtom inkluderar sjukdomskänsla, feber, huvudvärk och hudutslag);
- ansiktsödem associerad med allergiska reaktioner;
- erytema multiforme (inflammatoriska hudutslag);
- lupusliknande syndrom;
- angioödem (lokal svullnad av huden);
- lichenoida hudreaktioner (kliande röd-lila hudutslag).

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- hepatospleniskt T-cellslymfom (en sällsynt blodcancer som ofta är dödlig);
- Merkelcellcarcinom (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 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 1 000 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 Imraldi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten på kartongen efter EXP Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Förvara den förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Alternativ förvaring:

Vid behov (till exempel om du reser), så kan en Imraldi förfylld injektionspenna förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) under högst 28 dagar – säkerställ att den skyddas från ljus.

Då den tas ur kylskåpet för förvaring i rumstemperatur, måste injektionspennan användas inom 28 dagar eller kasseras, även om den stoppas tillbaks i kylskåpet.

Du ska skriva upp datumet då injektionspennan tas ur kylskåpet för första gången, och datumet då den ska kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är adalimumab.
- Övriga innehållsämnen är natriumcitrat, citronsyramonohydrat, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sorbitol, polysorbat 20 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Imraldi 40 mg injektionsvätska i förfylld injektionspenna kommer i en 0,8 ml klar till opalescent och färglös till ljusbrun lösning.

Imraldi finns i förpackningar som innehåller 1, 2, 4 eller 6 injektionspennor som innehåller en förfylld spruta (typ 1-glas) med en rostfri nål, ett styvt nålskydd och en gummikolv för patientanvändning. 2, 2, 4 eller 6 spritsuddar ingår i respektive förpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nederländerna

Tillverkare

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederländerna

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederländerna

Kontakta lokal företrädare för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

Polska

Biogen Poland Sp. Z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

România

Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.

Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 68 688 158

Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB

Tel: +46 8 594 113 60

Denna text ändrades senast

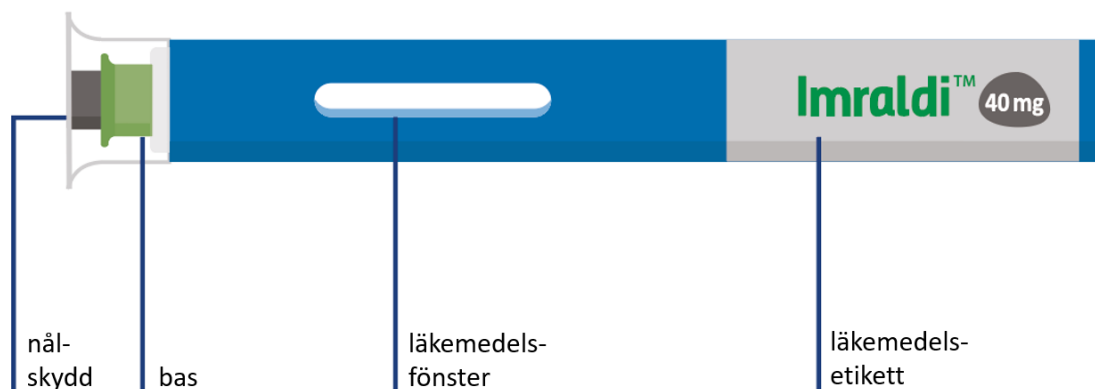
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

7. Bruksanvisning

Följ dessa anvisningar noga, så skapar du snabbt en rutin för en säker injektion.

- Be läkaren eller sjuksköterskan visa dig hur du använder den förfyllda injektionspennan innan du själv injicerar. Läkaren eller sjuksköterskan ska säkerställa att du kan använda injektionspennan på rätt sätt.

Din förfyllda injektionspenna med en singeldos



Det finns ingen knapp på den förfyllda injektionspennan.

Nålen är gömd under den gröna basen. När du trycker den förfyllda injektionspennan ordentligt mot huden, startar injektionen automatiskt.

Hantering av den förfyllda injektionspennan

Förvaring av injektionspennan

- Injektionspennan ska förvaras i kylskåpet, men den får inte frysas.
- Förvara injektionspennan i kartongen och skydda den mot ljus.
- Förvara injektionspennan utom syn- och räckhåll för barn.

Kassering av injektionspennan

- Varje injektionspenna får bara användas en gång. En injektionspenna får aldrig återanvändas.
- Kasta den använda injektionspennan i en särskild behållare enligt anvisningar från läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Försiktighet

- Om du tappar injektionspennan med nålskyddet PÅ kan du använda injektionspennan. Använd inte injektionspennan om du tappar injektionspennan UTAN nålskyddet. Nålen kan vara smutsig eller skadad.
- Använd inte en skadad injektionspenna.

Skötsel av injektionsställe

- Välj ett område med fett för injektion:
Områden med fett, såsom magen, är vanligtvis de bästa injektionsställena. Områden med fett är bra för att kunna föra in nålen på rätt sätt.
- Använd olika injektionsställe varje gång:
När du väljer ett injektionsställe, välj ett område som du inte har använt nyligen för att förhindra ömhet och blåmärken.

Hur du injicerar med den förfyllda injektionspennan

1. Samla ihop utrustningen



Placera den förfyllda injektionspennan och spritsuddarna på en ren, torr yta.

- Kom ihåg att tvätta händerna!
- Ta inte av skyddet än!

2. Vänta 15-30 minuter



Vänta 15-30 minuter så att den förfyllda injektionspennan når rumstemperatur. Detta minskar smärtan under injektion.

- Ta inte av nålskyddet än!

3. Kontrollera läkemedlet och utgångsdatum

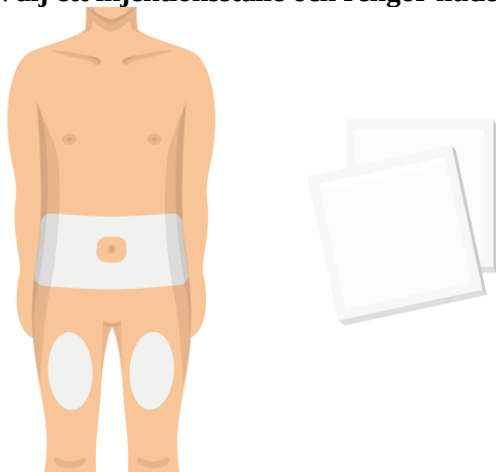


Kontrollera alltid att läkemedlet är klart till opalescent, färglöst till ljusbrunt, fritt från partiklar och att utgångsdatum inte har passerat. Om läkemedlet inte är klart till opalescent, färglöst till ljusbrunt, fritt från partiklar eller om utgångsdatum har passerat ska du inte använda det.

Du kan se en eller flera luftbubblor och det är ofarligt. Du behöver inte ta bort den.

- Ta inte av nålskyddet än!

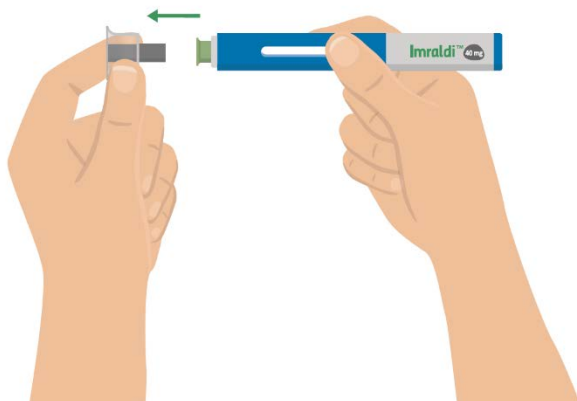
4. Välj ett injektionsställe och rengör huden



Välj ett injektionsställe på kroppen. Buken (förutom området runt naveln) eller låren är bäst. Rengör injektionsstället med en spritsudd. Vidrör inte området igen före injektionen.

- Undvik hud som är öm, har blåmärken, ärr, fjällar eller har röda fläckar.

5. Dra av det genomskinliga nålskyddet

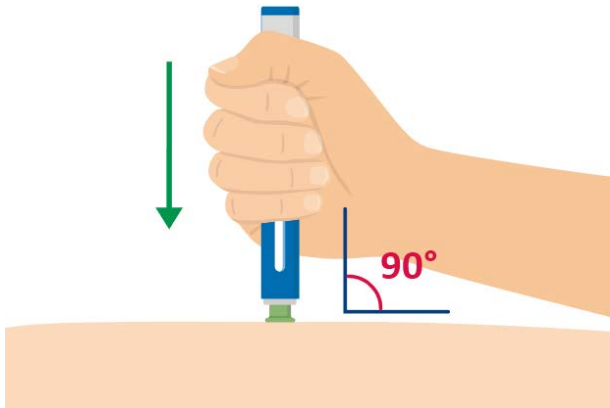


Dra försiktigt av det genomskinliga nålskyddet med en metall del i mitten från injektionspennan.

Det är normalt att se några droppar vätska komma ut vid nålen.

Om du tar av nålskyddet innan du är redo att injicera, **ska du inte sätta tillbaka det**. Detta kan böja eller skada nålen. Du kan av misstag sticka dig eller slösa läkemedel.

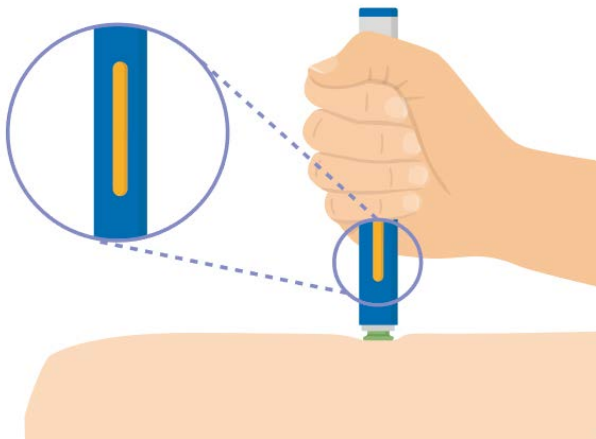
6. Placera den gröna basen, tryck ned och håll



Placera den gröna basen rakt (90 graders vinkel) mot huden och tryck ned hela den förfyllda injektionspennan ordentligt för att starta injektionen.

- När du trycker ned startar injektionen. Du kan höra ett första klick.

7. Fortsätt hålla



Håll injektionspennan mot huden tills den gula indikatorn fyller läkemedelsfönstret och slutar röra sig.

- Flera sekunder senare kan du höra ett andra klick.

8. Bekräfta att injektionen är avslutad och kassera

Du har fått din dos om...

- ✓ *"Hela" fönstret är gult*
- ✓ *Inget läkemedelsläckage
(en liten droppe är ok)*



När du har injicerat Imraldi, kontrollera att hela läkemedelsfönstret är gult.

Kasta den använda injektionspennan i en särskild behållare enligt anvisningar från läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

- Osäker på om du har fått dosen? Kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Bipacksedel: Information till patienten

Imraldi 40 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning adalimumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan ditt barn börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Läkaren ger dig också ett Patientkort. Det innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om före Imraldi ges till ditt barn och under behandling med Imraldi. Ha med dig detta Patientkort eller låt ditt barn ha med det under hans/hennes behandling och i 4 månader efter ditt barns sista injektion av Imraldi.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar ditt barns.
- Om ditt barn får biverkningar, tala med barnets 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 Imraldi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ditt barn använder Imraldi
3. Hur du använder Imraldi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Imraldi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

1. Vad Imraldi är och vad det används för

Imraldi innehåller den aktiva substansen adalimumab, ett läkemedel som har effekt på kroppens immunförsvar.

Imraldi är indicerat för behandling av:

- polyartikulär juvenil idiopatisk artrit,
- entesitrelaterad artrit,
- barn och ungdomar med plackpsoriasis,
- ungdomar med hidradenitis suppurativa,
- barn och ungdomar med Crohns sjukdom,
- barn och ungdomar med ulcerös kolit,
- barn och ungdomar med uveit.

Den aktiva substansen i Imraldi, adalimumab, är en monoklonal antikropp. Monoklonala antikroppar är proteiner som fäster på ett specifikt mål.

Adalimumabs mål är ett protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNF α), vilket finns i förhöjda nivåer vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan. Genom att fästa på TNF α minskar Imraldi inflammationsprocessen 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 första gången i barndomen.

Imraldi används för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit.

Patienterna kanske först får andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt väl så kommer patienterna att få Imraldi för att behandla deras polyartikulära juvenila idiopatiska artrit eller entesitrelaterad artrit.

Barn och ungdomar med plackpsoriasis

Plackpsoriasis är en inflammatorisk hudsjukdom som orsakar röda, flagiga och torra plack på huden som täcks av silvriga fjäll. Plackpsoriasis kan också involvera naglarna, som då kan smula sönder, bli tjockare och lyfta från nagelbädden, vilket kan vara smärtsamt. Psoriasis tros orsakas av en störning i kroppens immunsystem som leder till en ökad produktion av hudceller.

Imraldi används för att behandla svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar 4-17 år där topikal behandling och ljusbehandling inte har fungerat eller inte är lämplig.

Ungdomar med hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (ibland kallat acne inversa) är en långvarig och ofta smärtsam inflammatorisk hudsjukdom. Symtomen kan vara ömma noduli (knölar) och abscesser (bölder) som kan läcka var. Sjukdomen påverkar vanligen specifika områden av huden, t.ex. under bröstet, armhållorna, insidan av låren, ljumsken och rumpan. Ärrbildning kan också uppstå i de påverkade områdena.

Imraldi används för att behandla hidradenitis suppurativa hos ungdomar från 12 års ålder. Imraldi kan minska antalet knölar och bölder du har samt smärtan som ofta är kopplad till sjukdomen. Du kanske först får andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt väl får du Imraldi.

Barn och ungdomar med Crohns sjukdom

Crohns sjukdom är en inflammatorisk tarmsjukdom.

Imraldi används för att behandla Crohns sjukdom hos barn 6-17 år. Patienter kan först få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt väl kommer patienter att få Imraldi för att minska tecken och symtom på sjukdom.

Barn och ungdomar med ulcerös kolit

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen. Imraldi 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 Imraldi för att minska tecken och symtom på sjukdomen.

Barn och ungdomar med uveit

Uveit utan infektion är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat.

Imraldi används för att behandla barn från 2 års ålder med kronisk uveit utan infektion där inflammationen påverkar främre delen av ögat. Inflammationen kan leda till försämrad syn och/eller förekomst av floaters i ögat (svarta prickar eller stripiga linjer som rör sig över synfältet). Imraldi fungerar genom att minska denna inflammation.

2. Vad du behöver veta innan ditt barn använder Imraldi

Använd inte Imraldi

- Om ditt barn är allergisk mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

- Om ditt barn har en allvarlig infektion, inklusive tuberkulos (se ”Varningar och försiktighet”). Det är viktigt att du talar om för din läkare om ditt barn har symtom på infektioner, t.ex. feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem.
- Om ditt barn har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att berätta för din läkare om ditt barn har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma (se ”Varningar och försiktighet”).

Varningar och försiktighet

Tala med ditt barns läkare eller apotekspersonal innan du använder Imraldi.

Allergisk reaktion

- Om ditt barn får **allergiska reaktioner** med symtom såsom trånghetskänsla i bröstet, väsande andning, yrsel, svullnad eller utslag, ska du sluta injicera Imraldi och kontakta din läkare omgående eftersom dessa reaktioner, i sällsynta fall, kan vara livshotande.

Infektion

- Om ditt barn har någon **infektion**, inklusive kroniska infektioner eller lokala infektioner (t.ex. bensår) måste du rådgöra med din läkare innan du börjar med Imraldi. Om du är osäker, kontakta din läkare.
- Ditt barn kan lättare få infektioner under behandling med Imraldi. 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, andra opportunistiska infektioner (ovanliga infektioner som är förknippade med ett försvagat immunförsvar) och sepsis (blodförgiftning). I sällsynta fall kan dessa infektioner bli livshotande. Det är viktigt att berätta för din läkare om ditt barn får symtom såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda Imraldi.

Tuberkulos

- Eftersom fall av **tuberkulos** har rapporterats hos patienter som behandlats med Imraldi, kommer läkaren att undersöka ditt barn för tecken och symtom på tuberkulos innan behandling med Imraldi påbörjas. Denna omfattar en grundlig medicinsk utvärdering inklusive ditt barns 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 din läkare om ditt barn någonsin har haft tuberkulos, eller om han/hon har varit i nära kontakt med någon som har haft tuberkulos. Tuberkulos kan utvecklas under behandling även om ditt barn har fått förebyggande behandling mot tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktnedgång, apati, lätt feber), eller om någon annan infektion uppkommer under eller efter behandlingen, måste du genast berätta detta för din läkare.

Resa/återkommande infektion

- Tala om för din läkare ifall ditt barn har bott eller rest i regioner där svampinfektioner såsom histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos är ständigt närvarande (endemiska).
- Tala om för din läkare om ditt barn tidigare har haft problem med återkommande infektioner eller andra åkommor som ökar risken för infektioner.

Hepatit B-virus

- Tala om för din läkare ifall ditt barn är bärare av **hepatitB-virus (HBV)**, ifall han/hon har en aktiv HBV-infektion eller om du tror att han/hon löper risk att få HBV. Din barns läkare bör testa ditt barn för Hepatit B. Imraldi, kan reaktivera HBV-infektion hos personer som bär på detta virus. I vissa sällsynta fall, speciellt ifall ditt barn tar andra läkemedel som hämmar immunsystemet, kan reaktivering av HBV-infektion vara livshotande.

Operation eller tandingrepp

- Om ditt barn snart ska genomgå en **operation eller ett tandingrepp**, tala om för din läkare att han/hon tar Imraldi. Din läkare kan råda dig att tillfälligt avbryta behandlingen.

Demyelinerande sjukdom

- Om ditt barn har eller utvecklar en **demyelinerande sjukdom** (en sjukdom som påverkar det isolerande lagret runt nerverna) såsom multipel skleros (MS), kommer din läkare att göra en bedömning om han/hon kan få eller ska fortsätta behandlas med Imraldi. Berätta omedelbart för din läkare om ditt barn får symtom så som ändringar i synen, svaghet i armar eller ben, eller domningar eller stickningar någonstans på kroppen.

Vaccin

- Vissa **vacciner** innehåller försvagade men levande former av sjukdomsorsakande bakterier eller virus och dessa vacciner ska inte ges under behandlingen med Imraldi. Kontrollera med din läkare innan ditt barn vaccineras. Det rekommenderas att barn, om möjligt, får alla planerade vaccinationer för deras ålder innan de påbörjar behandling med Imraldi. Om du får Imraldi 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 ditt barns läkare och annan sjukvårdspersonal om att du använde Imraldi under din graviditet så att de kan bestämma när ditt nyfödda barn ska vaccineras.

Hjärtsvikt

- Om ditt barn har **mild hjärtsvikt** och behandlas med Imraldi, måste hans/hennes hjärtproblem övervakas noggrant av din läkare. Det är viktigt att tala om för din läkare om ditt barn har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma. Om han/hon utvecklar nya symtom eller om symtomen på hjärtsvikt förvärras (t.ex. andfåddhet eller svullna fötter), måste du kontakta din läkare omedelbart. Din läkare kommer att avgöra om ditt barn bör få Imraldi.

Feber, blåmärken, blödning eller blekhet

- Hos vissa patienter klarar inte kroppen att tillverka tillräckligt antal blodceller för att bekämpa infektioner eller stoppa blödningar. Om ditt barn får **feber** som inte går ner, får **blåmärken** eller om han/hon **blöder** lätt eller ser mycket **blek** ut bör du omedelbart ringa din läkare. Din läkare kan då besluta att behandlingen ska avbrytas.

Cancer

- Mycket sällsynta fall av vissa **cancertyper** har förekommit hos barn och vuxna som behandlas med Imraldi eller andra TNF α -blockerare. Patienter med svårare reumatoid artrit som har haft sjukdomen under längre tid kan ha en förhöjd risk att utveckla **lymfom** (en cancer som påverkar lymfsystemet) och leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg). Om ditt barn behandlas med Imraldi 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 Imraldi. Vissa av dessa patienter behandlades också med läkemedlet azatioprin eller merkaptopurin. Berätta för din läkare om ditt barn tar azatioprin eller merkaptopurin tillsammans med Imraldi.
- Även fall av **icke-melanom hudcancer** har förekommit hos patienter som behandlas med Imraldi. Om nya områden med skadad hud uppstår under eller efter behandling eller ifall existerande märken eller områden med skada ändrar utseende, berätta detta för din läkare.
- Det har förekommit **andra cancerformer än lymfom**, hos de patienter med en särskild lungsjukdom kallad kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och som behandlas med andra TNF α -blockerare. Om ditt barn har KOL, eller är storrökare, ska du diskutera med läkaren huruvida det är lämpligt att behandla ditt barn med TNF α -blockerare.

Lupus-liknande syndrom

- I sällsynta fall kan behandling med Imraldi ge ett lupusliknande syndrom. Kontakta din läkare om symtom som ihållande, oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet uppstår.

Andra läkemedel och Imraldi

Tala om för ditt barns läkare eller apotekspersonal om ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Imraldi 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 antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

Ditt barn ska inte använda Imraldi tillsammans med läkemedel som innehåller de aktiva substanserna anakinra eller abatacept på grund av den ökade risken för allvarliga infektioner. Om du har frågor, vänligen kontakta din läkare.

Graviditet och amning

- Du bör överväga att använda adekvat preventivmetod för att förhindra graviditet när du använder Imraldi och fortsätta använda det i minst 5 månader efter den sista behandlingen med Imraldi.
- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.
- Imraldi 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.
- Imraldi kan användas under amning.
- Om du får Imraldi 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 Imraldi under din graviditet innan ditt nyfödda barn ska vaccineras. (För mer information om vacciner se avsnittet "Varningar och försiktighet").

Körförmåga och användning av maskiner

Imraldi 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 Imraldi används.

Imraldi innehåller natrium och sorbitol

Sorbitol

Detta läkemedel innehåller 20 mg sorbitol per injektionsflaska. Om ditt barn inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan han/hon tar detta läkemedel.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 0,8 ml dos, d.v.s. är näst intill natriumfritt.

3. Hur du använder Imraldi

Använd alltid detta läkemedel enligt ditt barns läkare eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga ditt barns läkare eller apotekspersonal om du är osäker angående instruktionerna eller om du har några frågor. Din läkare kan förskriva en annan styrka av Imraldi om ditt barn behöver en annan dosering.

Barn och ungdomar med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger från 10 kg upp till 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är 20 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är 40 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna med entesitrelaterad artrit

Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger från 15 kg upp till 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är 20 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna från 6 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är 40 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med plackpsoriasis

Barn och ungdomar 4–17 år som väger från 15 kg upp till 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är en startdos på 20 mg, följt av 20 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar 4–17 år som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är en startdos på 40 mg, följt av 40 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.

Ungdomar med hidradenitis suppurativa 12–17 år som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är en startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg varannan vecka med start en vecka senare. Om denna dos inte fungerar tillräckligt väl, kan din läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Det rekommenderas att du dagligen använder en bakteriedödande lösning på de påverkade områdena.

Barn och ungdomar med Crohns sjukdom

Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg

Den vanliga doseringen är 40 mg initialt följt av 20 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs så kan ditt barns läkare förskriva en startdos av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg två veckor senare.

Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka. Om dosen inte har tillräcklig effekt kan ditt barns läkare öka doseringen till 20 mg varje vecka.

Barn och ungdomar 6–17 år som väger 40 kg eller mer

Den vanliga doseringen är 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) initialt följt av 40 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs så kan ditt barns läkare förskriva en startdos av 160 mg initialt (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.

Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka. Om denna dos inte fungerar tillräckligt väl, kan ditt barns läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med ulcerös kolit

Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger mindre än 40 kg

Den vanliga doseringen av Imraldi är 80 mg (som två 40 mg injektioner samma dag) initialt, följt av 40 mg (som en 40 mg injektion) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.

Patienter som fyller 18 år medan de står på 40 mg varannan vecka ska fortsätta med sin ordinerade dos.

Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer

Den vanliga doseringen av Imraldi är 160 mg (som fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd) initialt, följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 80 mg varannan vecka.

Patienter som fyller 18 år medan de står på 80 mg varannan vecka ska fortsätta med sin ordinerade dos.

Barn och ungdomar från 2 års ålder med kronisk uveit utan infektion

Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger mindre än 30 kg

Den vanliga doseringen av Imraldi är 20 mg varannan vecka tillsammans med metotrexat.

Ditt barns läkare kan också ordinera en startdos på 40 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen.

Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den vanliga doseringen av Imraldi är 40 mg varannan vecka tillsammans med metotrexat. Ditt barns läkare kan också ordinera en startdos på 80 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen.

Administreringssätt och administreringsväg

Imraldi ges via en injektion under huden (via subkutan injektion). Bruksanvisning finns i avsnitt 7.

Om du använt mer Imraldi än du borde

Om du råkar injicera en större mängd Imraldi lösning, eller om du råkar injicera Imraldi oftare än du borde, kontakta ditt barns läkare eller apotekspersonal och förklara att ditt barn har tagit för mycket av läkemedlet. Ta alltid med dig den yttre kartongen eller injektionsflaskan, även om den är tom.

Om du använt mindre Imraldi än du borde

Om du oavsiktligt injicerat en mindre mängd Imraldi lösning eller om du injicerar Imraldi mindre ofta än du borde, kontakta ditt barns läkare eller apotekspersonal och förklara att ditt barn har fått en mindre dos än avsett. Ta alltid med dig den yttre kartongen eller injektionsflaskan, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Imraldi

Om du glömmet bort att ge ditt barn en injektion, ska du ta en dos av Imraldi så snart du kommer ihåg detta. Ge sedan ditt barns nästa dos på den bestämda dagen som du skulle ha gjort, om du inte hade glömt bort en dos.

Om du slutar att använda Imraldi

Beslutet att sluta använda Imraldi ska diskuteras med ditt barns läkare. Ditt barns symtom kan återkomma då behandlingen avslutas.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. De flesta biverkningar är milda till måttliga. Vissa kan emellertid vara allvarliga och kräva behandling. Biverkningar kan uppträda upp till minst 4 månader eller senare efter den sista Imraldi-injektionen.

Sök omedelbart läkare om du märker något av följande:

- Allvarliga utslag, nässelutslag eller andra tecken på allergisk reaktion;
- svullet ansikte, svullna händer, fötter;
- ansträngd andning, svårt att svälja;
- andnöd vid ansträngning eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar.

Berätta för din läkare så fort som möjligt om du märker något av det följande:

- tecken på infektion såsom feber, illamående, sår, tandproblem, brännande känsla då man kissar;
- svaghets- eller trötthetskänsla;
- hosta;
- stickningar;
- känselbortfall;
- dubbelseende;
- arm- eller bensvaghet;
- en bula eller ett öppet sår som inte läker;
- tecken och symtom på blodsjukdomar såsom långvarig feber, blåmärken, blödning, blekhet.

Symtomen som beskrivs ovan kan vara tecken på biverkningar som beskrivs nedan och som har observerats vid användning av adalimumab.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- reaktioner på injektionsstället (inklusive smärta, svullnad, rodnad eller klåda);
- luftvägsinfektioner (inklusive förkylning, rinnande näsa, bihåleinflammation, lunginflammation);
- huvudvärk;
- buksmärta;
- illamående och kräkning;
- hudutslag;

- smärta i musklerna.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning och influensa);
- infektioner i tarmarna (inklusive gastroenterit);
- hudinfektioner (inklusive cellulit och bältros);
- öroninfektioner;
- muninfektioner (inklusive tandinfektioner och munsår);
- infektioner i reproduktionsorganen;
- 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 (blåmärke);
- hosta;
- astma;
- andfåddhet;
- blödning i magtarmkanalen;
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppblåsthet, halsbränna);
- magsyrereflux;
- siccasyndrom (inklusive 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 leder till att den påverkade vävnaden svullnar upp);
- feber;
- sänkt antal blodplättar (trombocyter) vilket ökar risken för blödning eller blåmärken;
- försämrad läkning.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- opportunistiska infektioner (vilket inkluderar tuberkulos och andra infektioner som kan uppstå då motståndet mot sjukdomarna är sänkt);
- neurologiska infektioner (inklusive hjärnhinneinflammation orsakad av virus);
- ögoninfektioner;
- bakterieinfektioner;
- divertikulit (inflammation och infektion av tjocktarmen);
- cancer, inklusive lymfom (cancer i lymfsystemet) och melanom (en typ av hudcancer);
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (oftast som sjukdomen sarkoidos);
- vaskulit (inflammation i blodkärlen);
- skakningar;
- neuropati (nervskada);
- stroke;
- hörselbortfall, ringande;
- 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 inflammation);
- pulmonell embolism (blockering i en lungartär);
- pleural effusion (onormal vätskeansamling mellan lungor och bröstkorg);
- inflammation i bukspottkörteln som orsakar svår smärta i buken och ryggen;
- svårighet att svälja;
- ansiktsödem (vätskeansamling i ansiktet);
- gallblåseinflammation, gallstenar;
- fettlever (ansamling av fett i leverceller);
- nattliga svettningar;
- ärr;
- onormalt muskelsönderfall;
- systemisk lupus erythematosus (inklusive inflammation av huden, hjärtat, lungor, leder och andra organsystem);
- sömnavbrott;
- impotens;
- inflammationer.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg);
- allvarlig allergisk reaktion med chock;
- multipel skleros;
- nervrubbning (såsom inflammation i ögats synnerv och Guillain-Barrés syndrom, en sjukdom som kan orsaka muskelsvaghet, känselrubbningar, stickningar i armar och överkropp);
- hjärtat slutar pumpa;
- lungfibros (ärrbildning i lungan);
- hål på tarmen;
- hepatit;
- reaktivering av hepatit B;
- autoimmun hepatit (leverinflammation orsakad av kroppens eget immunsystem);
- kutan vaskulit (inflammation av blodkärlen i huden);
- Stevens-Johnsons syndrom (tidiga symtom inkluderar sjukdomskänsla, feber, huvudvärk och hudutslag);

- ansiktsödem associerad med allergiska reaktioner;
- erytema multiforme (inflammatoriska hudutslag);
- lupusliknande syndrom;
- angioödem (lokal svullnad av huden);
- lichenoida hudreaktioner (kliande röd-lila hudutslag).

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- hepatospleniskt T-cellslymfom (en sällsynt blodcancer som ofta är dödlig);
- Merkelcellcarcinom (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 1 000 användare):

- låga blodvärden för vita blodceller, röda blodceller och blodplättar.

Rapportering av biverkningar

Om ditt barn får biverkningar, tala med ditt barns 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 Imraldi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är adalimumab.
- Övriga innehållsämnen är natriumcitrat, citronsyramonohydrat, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sorbitol, polysorbat 20 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Imraldi 40 mg injektionsvätska i injektionsflaska kommer i en 0,8 ml klar till opalescent och färglös till ljusbrun lösning.

Imraldi injektionsflaska är en injektionsflaska av glas som innehåller en lösning av adalimumab. En förpackning innehåller 2 kartonger som vardera innehåller 1 injektionsflaska, 1 tom steril spruta, 1 nål, 1 flaskadapter och 2 spritsuddar.

Imraldi kan finnas tillgänglig som injektionsflaska, förfylld spruta och/eller som förfylld injektionspenna.

Innehavare av godkännande för försäljning

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederländerna

Tillverkare

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederländerna

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederländerna

Kontakta lokal företrädare för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România

Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 68 688 158

Denna text ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

7. Bruksanvisning

Följande instruktioner förklarar hur man injicerar Imraldi. Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Du kommer att instrueras av ditt barns läkare eller assistent angående tekniken för injicering och mängden som ska ges till ditt barn. Försök inte att injicera ditt barn förrän du är säker på att du förstår hur man förbereder och ger injektionen. Efter genomgången träning kan injektionen ges av dig själv eller av en annan person, till exempel en familjemedlem eller vän.

Om inte stegen nedan följs kan ditt barn kontamineras vilket kan leda till en infektion.

Denna injektion får inte blandas i samma spruta eller flaska med något annat läkemedel.

Hantering av injektionsflaskan

Förvaring av injektionsflaskan

- Injektionsflaskan ska förvaras i kylskåpet, men den får inte frysas.
- Förvara injektionsflaskan i kartongen och skydda den mot ljus.
- Förvara injektionsflaskan utom syn- och räckhåll för barn.

Kassering av injektionsflaskan

- Varje injektionsflaska får bara användas en gång. En injektionsflaska och andra komponenter får aldrig återanvändas.
- Kasta den använda injektionsflaskan i en särskild behållare enligt anvisningar från läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Skötsel av injektionsställe

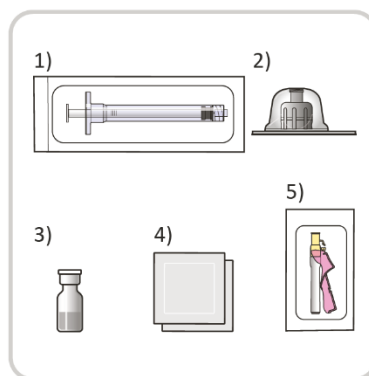
- Välj ett område med fett för injektion:
Områden med fett, såsom magen, är vanligtvis de bästa injektionsställena. Områden med fett är lättare att nypa ihop och är bra för att kunna föra in nålen på rätt sätt.
- Använd olika injektionsställe varje gång:
När du väljer ett injektionsställe, välj ett område som du inte har använt nyligen för att förhindra ömhet och blåmärken.
- Tryck ned kolven långsamt:
Snabba injektioner kan ibland vara smärtsamma. Om du trycker ned kolven långsamt kan injektionen kännas mer bekväm.

Hur du injicerar med injektionsflaskan

1) Förberedelse

- Se till att du vet korrekt mängd (volym) för dosering. Om du inte vet mängden, **STANNA** här och kontakta din läkare för mer instruktion.
- Du behöver en särskild behållare för avfall, såsom en behållare för vasst avfall eller det som instruerats av din sköterska, läkare eller apotekspersonal. Placera behållaren på din arbetsyta.
- Tvätta dina händer grundligt.
- Plocka ur en kartong innehållande en spruta, en flaskadapter, en injektionsflaska, två spritsuddar och en nål ur förpackningen. Om det finns en kartong till i förpackningen, för en framtida injektion, sätt in denna i kylskåpet så fort som möjligt.
- Titta på utgångsdatum på kartongen. Använd **INTE** någon artikel om utgångsdatum är passerat.
- Lägg fram följande saker på en ren yta. Ta **INTE** ut dem från sina individuella förpackningar ännu.
 - o 1) En 1 ml spruta
 - o 2) En flaskadapter
 - o 3) En injektionsflaska för pediatrik användning av Imraldi för injektion
 - o 4) Två spritsuddar

o 5) En nål

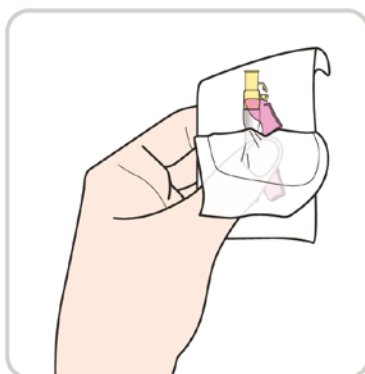


- Imraldi är en vätska som är genomskinlig till opalescent och färglös till ljusbrun. Använd **INTE** om vätskan inte är klar till opalescent, färglös till ljusbrun, och fri från partiklar.

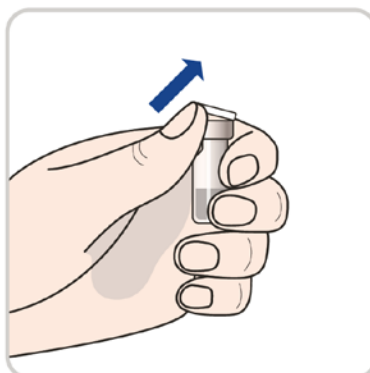
2) Förbered Imraldidosen för injektion

Generellt: Kasta **INTE** någonting förrän hela injektionen är genomförd.

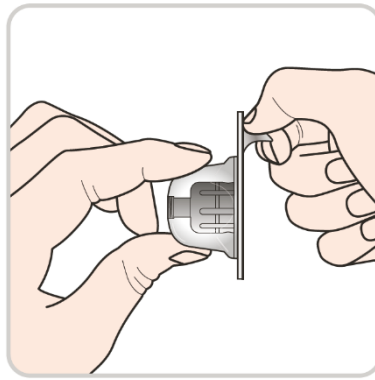
- Förbered nålen genom att delvis öppna förpackningen från änden närmast den gula sprutfattningen. Öppna förpackningen endast så mycket så att den gula sprutfattningen syns. Ställ ner förpackningen med den genomskinliga delen av förpackningen uppåt.



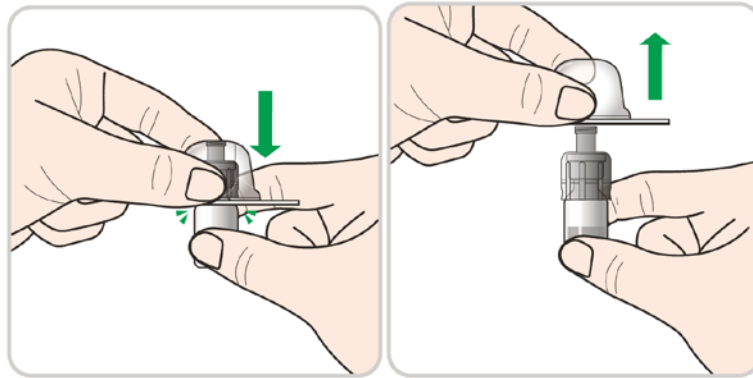
- Tryck bort det vita plastlocket från injektionsflaskan så att proppen på injektionsflaskan syns.



- Använd en utav spritsuddarna för att torka av proppen. Rör **INTE** proppen efter avtorkning med spritsudden.
- Plocka bort fliken på flaskadaptorn men ta inte ut flaskadaptorn.



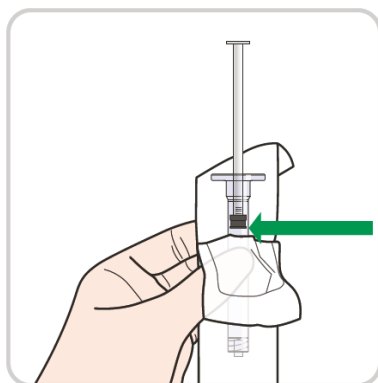
- Håll injektionsflaskan med proppen uppåt.
- Medan flaskadaptern ännu är kvar i den genomskinliga förpackningen, koppla den till proppen genom att trycka ner tills flaskadaptern klämts fast.
- När du är säker på att adaptern sitter fast i injektionsflaskan, lyft bort förpackningen från flaskadaptern.
- Sätt försiktigt ner flaskan med flaskadaptern på din rena arbetsyta. Var försiktig så den inte välter. Rör **INTE** flaskadaptern.



- Förbered sprutan genom att delvis öppna förpackningen från änden närmast den vita kolven.
- Dra bort fliken på den genomskinliga förpackningen bara så långt som behövs för att se den vita kolven, men ta inte ut sprutan ur förpackningen.
- Håll sprutförpackningen och dra **SAKTA** ut den vita kolven ut till 0,1 ml bakom den förskrivna dosen. (T.ex. om den förskrivna dosen är 0,5 ml, dra ut kolven till 0,6 ml). Dra **ALDRIG** längre än 0,9 ml oavsett förskriven dos.
- Du bestämmer volymen till den förskrivna dosen i ett senare steg.
- Dra **INTE** ut den vita kolven helt och hållet ur sprutan.

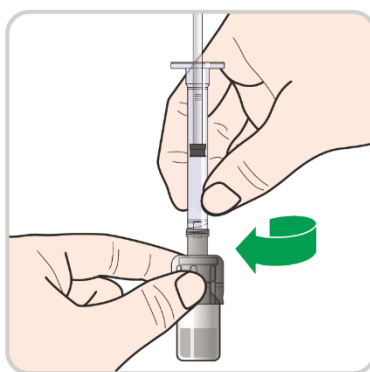
OBS:

Om den vita kolven är helt utdragen ur sprutan, kasta sprutan och kontakta apoteket du får Imraldi ifrån för att få en annan spruta. Försök **INTE** att föra in den vita kolven igen.

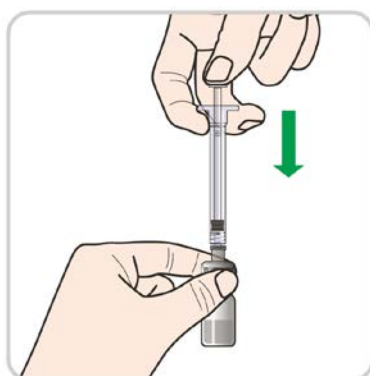


Dos + 0,1 ml

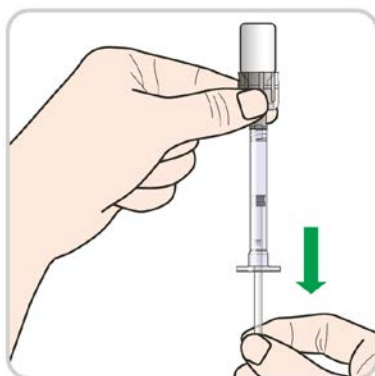
- Ta **INTE** i den vita kolven för att ta ur sprutan ur förpackningen. Håll sprutan på det graderade området och dra ut sprutan ur förpackningen. Lagg **INTE** ifrån dig sprutan vid något tillfälle.
- Medan du håller flaskadaptern stadigt, för in sprutspetsen i flaskadaptern och vrid sprutan medurs med en hand tills den sitter stadigt. Dra **INTE** för hårt.



- Medan du håller i injektionsflaskan, tryck in den vita kolven hela vägen ner. Detta steg är viktigt för att få korrekt dos. Håll den vita kolven intryckt och vänd injektionsflaskan med sprutan upp och ner.



- Dra **SAKTA** ut den vita kolven ut till 0,1 ml bakom den förskrivna dosen. Detta är viktigt för att få korrekt dos. Du kommer att bestämma volymen till den förskrivna dosen i steg 4 (Dosförberedelse). Om den förskrivna dosen är 0,5 ml, dra ut den vita kolven till 0,6 ml. Du kommer att se att läkemedel förs från flaskan in i sprutan.



- Tryck in den vita kolven hela vägen in för att trycka det flytande läkemedlet tillbaka i injektionsflaskan. Dra **SAKTA** tillbaka den vita kolven ut till 0,1 ml bakom den förskrivna dosen. Detta är viktigt för att få korrekt dos och viktigt för att undvika bubblor eller lufthål i det flytande läkemedlet. Du kommer att bestämma volymen till den förskrivna dosen i steg 4, (Dosförberedelse).

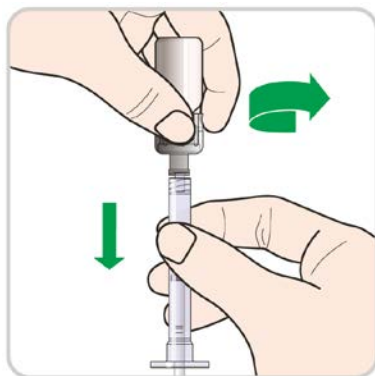


- Om du ser att bubblor eller lufthål i det flytande läkemedlet finns kvar i sprutan så kan du upprepa processen upp till 3 gånger. Skaka **INTE** sprutan.

OBS:

Om den vita kolven är helt utdragen ur sprutan, kasta sprutan och kontakta stället du får Imraldi ifrån för att få en annan spruta. Försök **INTE** att föra in den vita kolven igen.

- Medan du fortfarande håller sprutan upprätt på det graderade området, ta bort flaskadaptern från injektionsflaskan genom att vrida av flaskadaptern med den andra handen. Se till att flaskadaptern och injektionsflaskan tas bort från sprutan. Rör **INTE** spetsen på sprutan.



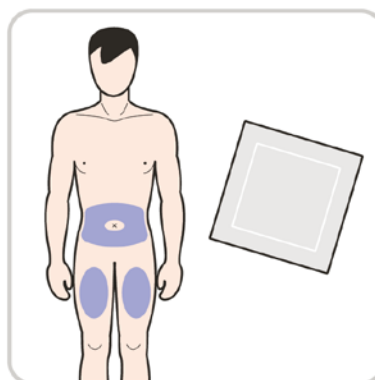
- Om en stor luftbubbla eller lufthål syns nära sprutspetsen så tryck **SAKTA** den vita kolven in i sprutan tills vätska börjar komma in i sprutspetsen. Tryck **INTE** ner den vita kolven förbi dospositionen.
- T.ex. om den förskrivna dosen är 0,5 ml, tryck **INTE** den vita kolven förbi 0,5 ml.
- Kontrollera att vätskan som är kvar i sprutan är minst den förskrivna dosvolymen. Om den kvarstående volymen är mindre än den förskrivna dosvolymen, använd **INTE** sprutan och kontakta hälso- och sjukvården.
- Med din lediga hand, plocka upp nålpaketet med den gula sprutfattningen vänd nedåt.
- När sprutan är upprätt, sätt fast sprutspetsen i den gula sprutfattningen och vrid sprutan som visas i bilden, tills den sitter stadigt. Nålen sitter nu fast i sprutan.



- Ta bort nålförpackningen men ta **INTE** bort det genomskinliga nålskyddet.
- Placera sprutan på din rena arbetsyta. Fortsätt med injektionsställe och dosförberedelse omedelbart.

3) Att välja och förbereda ett injektionsställe

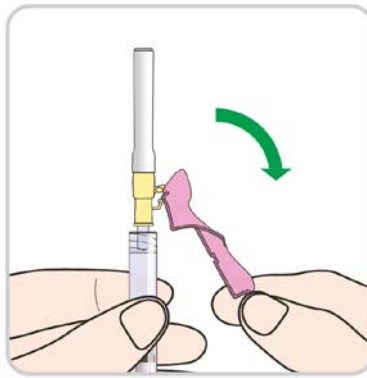
- Välj ett ställe på låret eller magen. Använd **INTE** samma ställe som användes vid förra injektionen.
- Den nya injektionen ska ges minst 3 cm från det förra injektionsstället.



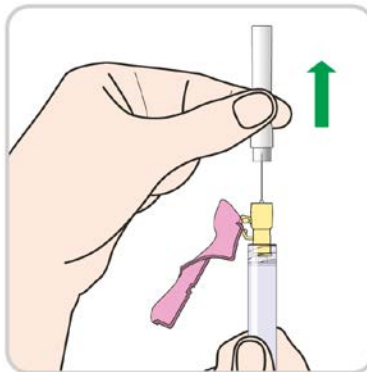
- Injicera **INTE** i ett område där huden är öm, har blåmärken, ärr, fjällar eller har röda fläckar. Detta kan betyda att det finns en infektion och därför ska du kontakta läkaren.
- För att minska risken för infektion, torka av injektionsstället med den andra spritsudden. **RÖR INTE** området igen före injektionen.

4) Dosförberedelse

- Plocka upp sprutan med nålen pekandes uppåt.
- Använd din andra hand för att vika ner det rosa nålskyddet nedåt mot sprutan.



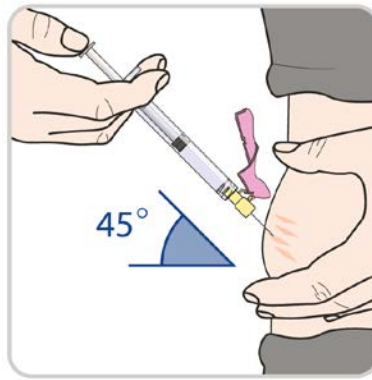
- Ta bort det genomskinliga nålskyddet genom att dra det rakt upp med din andra hand.



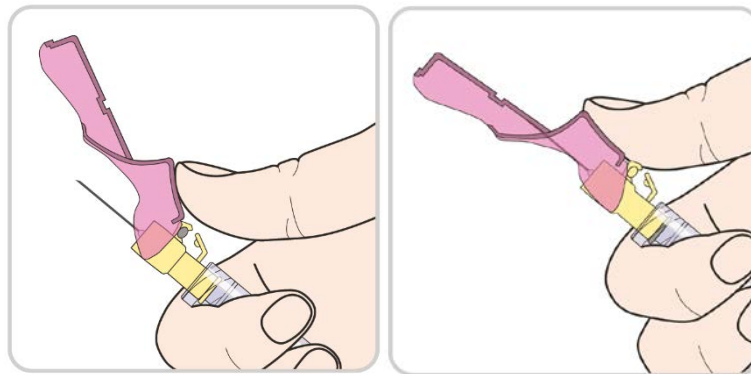
- Nålen är ren.
- Rör **INTE** nålen.
- Lägg **INTE** ner sprutan vid något tillfälle efter att det genomskinliga nålskyddet är avtaget.
- Försök **INTE** att sätta tillbaks det genomskinliga nålskyddet på nålen.
- Håll sprutan i ögonnivå med nålen pekandes uppåt så att mängden syns tydligt. Var försiktig så att du inte sprutar ut något flytande läkemedel i ögonen.
- Kontrollera igen den förskrivna läkemedelsdosen.
- Tryck ner den vita kolven försiktigt ner i sprutan tills sprutan innehåller den förskrivna mängden vätska. Extra vätska kan komma ur nålen medan den vita kolven trycks in. Torka **INTE** av nålen eller sprutan.

5) Att injicera Imraldi

- Ta försiktigt tag i den rengjorda ytan på huden, med den lediga handen och håll stadigt.
- Håll sprutan med den andra handen i 45 graders vinkel mot huden.
- Tryck in nålen hela vägen in i huden med en snabb, kort rörelse.
- Släpp huden som du höll med handen.
- Tryck ner den vita kolven för att injicera det flytande läkemedlet tills sprutan är tom.
- När sprutan är tom, dra bort nålen från huden, var försiktig och dra ut nålen i samma vinkel som när den stacks in.



- Vik försiktigt tillbaka det rosa nålskyddet över nålen tills det klämts fast och lägg ner sprutan med nål på arbetsytan. Sätt **INTE** tillbaka det genomskinliga nålskyddet på nålen.



- Använd en bit gasbinda och tryck på injektionsstället i 10 sekunder. En liten blödning kan uppstå. Gnugga **INTE** injektionsstället. Använd plåster vid behov.

6) **Kasta använt material**

- Du kommer att behöva en speciell behållare för avfall, såsom en behållare för vasst avfall eller enligt instruktion från din sköterska, läkare, eller apotekspersonal.
- Lägg sprutan med nål, injektionsflaska och flaskadapter i behållaren för vasst avfall. Kasta **INTE** detta i vanliga hushållssoporna.
- Sprutan, nålen, injektionsflaskan och flaskadaptern **FÅR ALDRIG** återanvändas.
- Förvara alltid den speciella behållaren utom syn- och räckhåll för barn.
- Kasta allt annat använt material i dina vanliga hushållssopor.

Bipacksedel: Information till patienten

Imraldi 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 ger dig också ett Patientkort. Det innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om före Imraldi ges till dig och under behandling med Imraldi. Ha med dig detta Patientkort under behandlingen och i 4 månader efter din (eller ditt barns) sista injektion av Imraldi.
- 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 Imraldi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Imraldi
3. Hur du använder Imraldi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Imraldi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

1. Vad Imraldi är och vad det används för

Imraldi innehåller den aktiva substansen adalimumab, ett läkemedel som har effekt på kroppens immunförsvar.

Imraldi är indicerat för behandling av:

- reumatoid artrit,
- polyartikulär juvenil idiopatisk artrit,
- entesitrelaterad artrit,
- ankyloserande spondylit,
- axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit,
- psoriasisartrit,
- psoriasis,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohns sjukdom,
- ulcerös kolit och
- icke-infektiös uveit.

Den aktiva substansen i Imraldi, adalimumab, är en monoklonal antikropp. Monoklonala antikroppar är proteiner som fäster på ett specifikt mål.

Adalimumabs mål är ett protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNF α), vilket finns i förhöjda nivåer vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan. Genom att fästa på TNF α minskar Imraldi inflammationsprocessen vid dessa sjukdomar.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Imraldi 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 Imraldi för att behandla din reumatoid artrit.

Imraldi kan också användas för att behandla svår, aktiv och progressiv (fortskridande) reumatoid artrit som inte tidigare behandlats med metotrexat.

Imraldi kan bromsa förstörelsen av brosk och skelett i lederna som sjukdomen orsakar och kan därför öka din förmåga att utföra dagliga aktiviteter.

Imraldi används vanligen tillsammans med metotrexat. Om din läkare anser att metotrexat är olämpligt, kan Imraldi 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.

Imraldi 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. Patienterna kanske först får andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt väl så kommer patienterna att få Imraldi för att behandla deras 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.

Imraldi används för att behandla ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska förändringar av ankyloserande spondylit hos vuxna. Om du har ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit så kommer du först att få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt väl så kommer du att få Imraldi för att minska tecken och symtom på din sjukdom.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna som beror på sjukdomen psoriasis.

Imraldi används för att behandla psoriasisartrit hos vuxna. Imraldi 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.

Imraldi används för att behandla måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna. Imraldi används också för att behandla svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar som väger 30 kg eller mer där topikal behandling och ljusbehandling inte har fungerat eller inte är lämplig.

Hidradenitis suppurativa hos vuxna och ungdomar

Hidradenitis suppurativa (ibland kallat acne inversa) är en långvarig och ofta smärtsam inflammatorisk hudsjukdom. Symtomen kan vara ömma noduli (knölar) och abscesser (bölder) som kan läcka var. Sjukdomen påverkar vanligen specifika områden av huden, t.ex. under bröstet, armhålorna, insidan av låren, lumsken och rumpan. Ärrbildning kan också uppstå i de påverkade områdena.

Imraldi används för att behandla hidradenitis suppurativa hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder. Imraldi kan minska antalet knölar och bölder du har samt smärtan som ofta är kopplad till sjukdomen. Du kanske först får andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt väl får du Imraldi.

Crohns sjukdom hos vuxna och barn

Crohns sjukdom är en inflammatorisk tarmsjukdom.

Imraldi 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 fungerar tillräckligt väl kommer du att få Imraldi för att minska tecken och symtom på din Crohns sjukdom.

Ulcerös kolit hos vuxna och barn

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen.

Imraldi 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 väl så kommer du att få Imraldi för att minska tecken och symtom på din sjukdom.

Uveit utan infektion hos vuxna och barn

Uveit utan infektion är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat.

Imraldi används för att behandla

- Vuxna med uveit utan infektion med inflammation som påverkar bakre delen av ögat
- Barn från 2 års ålder med kronisk uveit utan infektion där inflammationen påverkar främre delen av ögat

Inflammationen kan leda till försämrad syn och/eller förekomst av floaters i ögat (svarta prickar eller stripiga linjer som rör sig över synfältet). Imraldi fungerar genom att minska denna inflammation.

2. Vad du behöver veta innan du använder Imraldi

Använd inte Imraldi

- Om du är allergisk mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du har en allvarlig infektion, inklusive tuberkulos (se "Varningar och försiktighet"). Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har symtom på infektioner, t.ex. feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem.
- Om du har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att berätta för din läkare om du har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma (se "Varningar och försiktighet").

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Imraldi.

Allergisk reaktion

- Om du får **allergiska reaktioner** med symtom såsom trångghetskänsla i bröstet, väsande andning, yrsel, svullnad eller utslag, ska du sluta injicera Imraldi och kontakta din läkare omgående eftersom dessa reaktioner, i sällsynta fall, kan vara livshotande.

Infektion

- Om du har någon **infektion**, inklusive kroniska infektioner eller lokala infektioner (t.ex. bensår) måste du rådgröra med din läkare innan du börjar med Imraldi. Om du är osäker, kontakta din läkare.
- Du kan lättare få infektioner medan du får behandling med Imraldi. Denna risk kan öka ifall du har nedsatt lungfunktion. Dessa infektioner kan vara allvarliga och inkludera tuberkulos, infektioner orsakade av virus, svamp, parasiter eller bakterier, andra opportunistiska infektioner (ovanliga infektioner som är förknippade med ett försvagat immunförsvar) och sepsis (blodförgiftning). I sällsynta fall kan dessa infektioner bli livshotande. Det är viktigt att berätta för din läkare om du får symtom såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda Imraldi.

Tuberkulos

- Eftersom fall av **tuberkulos** har rapporterats hos patienter som behandlats med Imraldi, kommer läkaren att undersöka dig för tecken och symtom på tuberkulos innan behandling med Imraldi påbörjas. Denna omfattar en grundlig medicinsk utvärdering inklusive din sjukdomshistoria och screeningundersökningar (t.ex. lungröntgen och en tuberkulintest). Utförandet och resultaten av dessa tester ska anges på ditt Patientkort. Det är mycket viktigt att du berättar för din läkare om du någonsin har haft tuberkulos, eller om du har varit i nära kontakt med någon som har haft tuberkulos. Tuberkulos kan utvecklas under behandling även om du har fått förebyggande behandling mot tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktminskning, apati, lätt feber), eller om någon annan infektion uppkommer under eller efter behandlingen, måste du genast berätta detta för din läkare.

Resa/återkommande infektion

- Tala om för din läkare ifall du har bott eller rest i regioner där svampinfektioner såsom histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos är ständigt närvarande (endemiska).
- Tala om för din läkare om du tidigare har haft problem med återkommande infektioner eller andra åkommor som ökar risken för infektioner.

Hepatit B-virus

- Tala om för din läkare ifall du är bärare av **hepatitB-virus (HBV)**, ifall du har en aktiv HBV-infektion eller om du tror att du löper risk att få HBV. Din läkare bör testa dig för Hepatit B. Imraldi, kan reaktivera HBV-infektion hos personer som bär på 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 Imraldi. Du och din läkare ska vara särskilt uppmärksamma på tecken på infektion då du behandlas med Imraldi. Det är viktigt att tala om för din läkare om du får symtom på infektion, såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär.

Operation eller tandingrepp

- Om du snart ska genomgå en **operation eller ett tandingrepp**, tala om för din läkare att du tar Imraldi. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda Imraldi.

Demyelinerande sjukdom

- Om du har eller utvecklar en **demyelinerande sjukdom** (en sjukdom som påverkar det isolerande lagret runt nerverna) såsom multipel skleros (MS), kommer din läkare att göra en bedömning om du kan få eller ska fortsätta behandlas med Imraldi. Berätta omedelbart för din läkare om du får symtom så som ändringar i synen, svaghet i armar eller ben, eller domningar eller stickningar någonstans på kroppen.

Vaccin

- Vissa **vacciner** innehåller försvagade men levande former av sjukdomsorsakande bakterier eller virus och dessa vacciner ska inte ges under behandlingen med Imraldi. Kontrollera med din läkare innan du vaccineras. Det rekommenderas att barn, om möjligt, får alla planerade vaccinationer för deras ålder innan de påbörjar behandling med Imraldi. Om du får Imraldi 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 ditt barns läkare och annan sjukvårdspersonal om att du använde Imraldi under din graviditet så att de kan bestämma när ditt nyfödda barn ska vaccineras.

Hjärtsvikt

- Om du har **mild hjärtsvikt** och behandlas med Imraldi, måste dina hjärtproblem övervakas noggrant av din läkare. Det är viktigt att tala om för din läkare om du har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma. Om du utvecklar nya symtom eller om dina symtom på hjärtsvikt förvärras (t.ex. andfåddhet eller svullna fötter), måste du kontakta din läkare omedelbart. Din läkare kommer att avgöra om du bör få Imraldi.

Feber, blåmärken, blödning eller blekhet

- Hos vissa patienter klarar inte kroppen att tillverka tillräckligt antal blodceller för att bekämpa infektioner eller stoppa blödningar. Om du får **feber** som inte går ner, får **blåmärken** eller om du **blöder** lätt eller ser mycket **blek** ut bör du omedelbart ringa din läkare. Din läkare kan då besluta att behandlingen ska avbrytas.

Cancer

- Mycket sällsynta fall av vissa **cancertyper** har förekommit hos barn och vuxna som behandlas med Imraldi eller andra TNF α -blockerare. Patienter med svårare reumatoid artrit som har haft sjukdomen under längre tid kan ha en förhöjd risk att utveckla **lymfom** (en cancer som påverkar lymfsystemet) och leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg). Om du behandlas med Imraldi 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 Imraldi. Vissa av dessa patienter behandlades också med läkemedlet azatioprin eller merkaptopurin. Berätta för din läkare om du tar azatioprin eller merkaptopurin tillsammans med Imraldi.
- Även fall av **icke-melanom hudcancer** har förekommit hos patienter som behandlas med Imraldi. Om nya områden med skadad hud uppstår under eller efter behandling eller ifall existerande märken eller områden med skada ändrar utseende, berätta detta för din läkare.
- Det har förekommit **andra cancerformer än lymfom**, hos de patienter med en särskild lungsjukdom kallad kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och som behandlas med andra TNF α -blockerare. Om du har KOL, eller om du är storrökare, ska du diskutera med din läkare huruvida det är lämpligt att behandla dig med TNF α -blockerare.

Lupus-liknande syndrom

- I sällsynta fall kan behandling med Imraldi ge ett lupusliknande syndrom. Kontakta din läkare om symtom som ihållande, oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet uppstår.

Barn och ungdomar

- Ge inte Imraldi till barn under 2 år med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit.
- Använd inte 40 mg förfylld spruta om andra doser än 40 mg rekommenderas.

Andra läkemedel och Imraldi

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Imraldi 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 antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

Du ska inte använda Imraldi tillsammans med läkemedel som innehåller de aktiva substanserna anakinra eller abatacept på grund av den ökade risken för allvarliga infektioner. Om du har frågor, vänligen kontakta din läkare.

Graviditet och amning

- Du bör överväga att använda adekvat preventivmetod för att förhindra graviditet när du använder Imraldi och fortsätta använda det i minst 5 månader efter den sista behandlingen med Imraldi.
- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.
- Imraldi 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.
- Imraldi kan användas under amning.
- Om du får Imraldi 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 Imraldi under din graviditet innan ditt nyfödda barn ska vaccineras. (För mer information om vacciner se avsnittet "Varningar och försiktighet").

Körförmåga och användning av maskiner

Imraldi 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 Imraldi används.

Imraldi innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 0,4 ml dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder Imraldi

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vuxna med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit

Imraldi förfylld spruta och förfylld injektionspenna finns bara som en dos om 40 mg. Det är således inte möjligt att administrera Imraldi förfylld spruta och förfylld injektionspenna till pediatriska patienter som kräver mindre än hel dos om 40 mg. Om en alternativ dos krävs ska andra beredningar som erbjuder ett sådant alternativ användas.

Imraldi injiceras under huden (subkutan användning). Den vanliga doseringen för vuxna med reumatoid artrit, ankyloserande spondylit, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit, och för patienter med psoriasisartrit är 40 mg adalimumab givet varannan vecka som en enkel dos.

Vid reumatoid artrit används metotrexat tillsammans med Imraldi. Om din läkare beslutar att metotrexat inte är lämpligt kan Imraldi användas ensamt.

Om du har reumatoid artrit och du inte får metotrexat tillsammans med Imraldi så kan din läkare besluta att ge dig 40 mg adalimumab varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger från 10 kg upp till 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är 20 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är 40 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna med entesitrelaterad artrit

Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger från 15 kg upp till 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är 20 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna från 6 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är 40 mg varannan vecka.

Vuxna med psoriasis

Den vanliga dosen för vuxna med psoriasis är en startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) som följs av 40 mg som ges varannan vecka och som börjar en vecka efter startdosen. Du ska fortsätta injicera Imraldi så länge som din läkare ordinerar detta. Om dosen inte har tillräcklig effekt kan din läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med plackpsoriasis

Barn och ungdomar 4–17 år som väger från 15 kg upp till 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är en startdos på 20 mg, följt av 20 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar 4–17 år som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är en startdos på 40 mg, följt av 40 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.

Vuxna med hidradenitis suppurativa

Den vanliga dosen för hidradenitis suppurativa är en startdos på 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av en dos om 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare. Efter ytterligare två veckor fortsätter behandlingen med en dosering på 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka, enligt din läkares ordination. Det rekommenderas att du använder en bakteriedödande lösning dagligen på de områden som är påverkade.

Ungdomar med hidradenitis suppurativa 12–17 år som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är en startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg varannan vecka med start en vecka senare. Om denna dos inte fungerar tillräckligt väl, kan din läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Det rekommenderas att du dagligen använder en bakteriedödande lösning på de påverkade områdena.

Vuxna med Crohns sjukdom

Den vanliga doseringen för Crohns sjukdom är 80 mg (som två 40 mg injektioner samma dag) initialt vid följt av 40 mg varannan vecka som påbörjas två veckor senare. Ifall en snabbare effekt är nödvändig, kan din läkare ge dig en startdos på 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare och därefter 40 mg varannan vecka. Om denna dos inte fungerar tillräckligt väl, kan din läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med Crohns sjukdom

Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg

Den vanliga doseringen är 40 mg initialt följt av 20 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs så kan ditt barns läkare förskriva en startdos av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg två veckor senare.

Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka. Om dosen inte har tillräcklig effekt kan läkaren öka doseringen till 20 mg varje vecka.

Barn och ungdomar 6–17 år som väger 40 kg eller mer

Den vanliga doseringen är 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) initialt följt av 40 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs så kan ditt barns läkare förskriva en startdos av 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller som två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd) följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare.

Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka. Om denna dos inte fungerar tillräckligt väl, kan läkaren öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Vuxna med ulcerös kolit

Den vanliga doseringen med Imraldi för vuxna med ulcerös kolit är 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller som två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd) följt av 80 mg två veckor senare och därefter 40 mg varannan vecka. Om detta inte fungerar tillräckligt väl, kan läkaren öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med ulcerös kolit

Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger mindre än 40 kg

Den vanliga doseringen av Imraldi är 80 mg (som två 40 mg injektioner samma dag) initialt, följt av 40 mg (som en 40 mg injektion) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.

Patienter som fyller 18 år medan de står på 40 mg varannan vecka ska fortsätta med sin ordinerade dos.

Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer

Den vanliga doseringen av Imraldi är 160 mg (som fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd) initialt, följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 80 mg varannan vecka.

Patienter som fyller 18 år medan de står på 80 mg varannan vecka ska fortsätta med sin ordinerade dos.

Vuxna med icke-infektiös uveit

Den vanliga doseringen för vuxna med icke-infektiös uveit är en startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen. Du ska fortsätta injicera Imraldi så länge som din läkare ordinerar detta.

Vid icke-infektiös uveit kan kortikosteroider, eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet, fortsätta att tas under behandling med Imraldi. Imraldi kan även ges ensamt.

Barn och ungdomar från 2 års ålder med kronisk uveit utan infektion

Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger mindre än 30 kg

Den vanliga doseringen av Imraldi är 20 mg varannan vecka tillsammans med metotrexat.

Ditt barns läkare kan också ordinera en startdos på 40 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen.

Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den vanliga doseringen av Imraldi är 40 mg varannan vecka tillsammans med metotrexat.

Läkare kan också ordinera en startdos på 80 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen.

Administreringssätt och administreringsväg

Imraldi ges via en injektion under huden (via subkutan injektion). Bruksanvisning finns i avsnitt 7.

Om du använt mer Imraldi än du borde

Om du råkar injicera Imraldi oftare än du borde, kontakta din läkare eller apotekspersonal och förklara att du har tagit för mycket av läkemedlet. Ta alltid med dig den yttre kartongen, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Imraldi

Om du glömmar bort att ge dig själv en injektion, ska du ta en dos av Imraldi 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 Imraldi

Beslutet att sluta använda Imraldi ska diskuteras med din läkare. Dina symtom kan återkomma då behandlingen avslutas.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. De flesta biverkningar är milda till måttliga. Vissa kan emellertid vara allvarliga och kräva behandling. Biverkningar kan uppträda upp till minst 4 månader eller senare efter den sista Imraldi-injektionen.

Sök omedelbart läkare om du märker något av följande:

- Allvarliga utslag, nässelutslag eller andra tecken på allergisk reaktion;
- svullet ansikte, svullna händer, fötter;
- ansträngd andning, svårt att svälja;
- andnöd vid ansträngning eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar.

Berätta för din läkare så fort som möjligt om du märker något av det följande:

- tecken på infektion såsom feber, illamående, sår, tandproblem, brännande känsla då man kissar;
- svaghets- eller trötthetskänsla;
- hosta;
- stickningar;
- känselbortfall;
- dubbelseende;
- arm- eller bensvaghet;
- en bula eller ett öppet sår som inte läker;
- tecken och symtom på blodsjukdomar såsom långvarig feber, blåmärken, blödning, blekhet.

Symtomen som beskrivs ovan kan vara tecken på biverkningar som beskrivs nedan och som har observerats vid användning av adalimumab.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- reaktioner på injektionsstället (inklusive smärta, svullnad, rodnad eller klåda);
- luftvägsinfektioner (inklusive förkylning, rinnande näsa, bihåleinflammation, lunginflammation);
- huvudvärk;
- buksmärta;
- illamående och kräkning;
- hudutslag;
- smärta i musklerna.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning och influensa);
- infektioner i tarmarna (inklusive gastroenterit);
- hudinfektioner (inklusive cellulit och bältros);
- öroninfektioner;
- muninfektioner (inklusive tandinfektioner och munsår);
- infektioner i reproduktionsorganen;
- 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 (blåmärke);
- hosta;
- astma;
- andfåddhet;
- blödning i magtarmkanalen;
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppblåsthet, halsbränna);
- magsyrereflux;
- siccasyndrom (inklusive 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 leder till att den påverkade vävnaden svullnar upp);
- feber;
- sänkt antal blodplättar (trombocyter) vilket ökar risken för blödning eller blåmärken;
- försämrad läkning.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- opportunistiska infektioner (vilket inkluderar tuberkulos och andra infektioner som kan uppstå då motståndet mot sjukdomarna är sänkt);
- neurologiska infektioner (inklusive hjärnhinneinflammation orsakad av virus);
- ögoninfektioner;
- bakterieinfektioner;
- divertikulit (inflammation och infektion av tjocktarmen);
- cancer, inklusive lymfom (cancer i lymfsystemet) och melanom (en typ av hudcancer);

- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (oftast som sjukdomen sarkoidos);
- vaskulit (inflammation i blodkärlen);
- skakningar;
- neuropati (nervskada);
- stroke;
- hörselbortfall, ringande;
- känsla av att hjärtat slår oregelbundet såsom ett missat hjärtslag;
- hjärtproblem som kan orsaka andfåddhet eller svullna fötter;
- hjärtinfarkt;
- ett bräck i den stora artärväggen, inflammation och koagel i en ven, blockering av ett blodkärl;
- lungsjukdom som ger andfåddhet (inklusive inflammation);
- pulmonell embolism (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 (vätskeansamling i ansiktet);
- gallblåseinflammation, gallstenar;
- fettlever (ansamling av fett i leverceller);
- nattliga svettningar;
- ärr;
- onormalt muskelsönderfall;
- systemisk lupus erythematosus (inklusive inflammation av huden, hjärtat, lungor, leder och andra organsystem);
- sömnavbrott;
- impotens;
- inflammationer.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg);
- allvarlig allergisk reaktion med chock;
- multipel skleros;
- nervrubbning (såsom inflammation i ögats synnerv och Guillain-Barrés syndrom, en sjukdom som kan orsaka muskelsvaghet, känselrubbningar, stickningar i armar och överkropp);
- hjärtat slutar pumpa;
- lungfibros (ärrbildning i lungan);
- håll på tarmen;
- hepatit;
- reaktivering av hepatit B;
- autoimmun hepatit (leverinflammation orsakad av kroppens eget immunsystem);
- kutan vaskulit (inflammation av blodkärlen i huden);
- Stevens-Johnsons syndrom (tidiga symtom inkluderar sjukdomskänsla, feber, huvudvärk och hudutslag);
- ansiktsödem associerad med allergiska reaktioner;
- erytema multiforme (inflammatoriska hudutslag);
- lupusliknande syndrom;
- angioödem (lokal svullnad av huden);
- lichenoida hudreaktioner (kliande röd-lila hudutslag).

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- hepatospleniskt T-cellslymfom (en sällsynt blodcancer som ofta är dödlig);
- Merkelcellcarcinom (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 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 1 000 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 Imraldi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten på kartongen efter EXP Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Alternativ förvaring:

Vid behov (till exempel om du reser), så kan en Imraldi förfylld spruta förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) under högst 31 dagar – säkerställ att den skyddas från ljus. Då den tas ur kylskåpet för förvaring i rumstemperatur, måste sprutan användas inom 31 dagar eller kasseras, även om den stoppas tillbaks i kylskåpet.

Du ska skriva upp datumet då sprutan tas ur kylskåpet för första gången, och datumet då den ska kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är adalimumab.
- Övriga innehållsämnen är natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatheptahydrat, bärnstenssyra, dinatriumsuccinat, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, mannitol, polysorbat 20 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Imraldi 40 mg injektionsvätska i förfylld spruta kommer i en 0,4 ml klar till opalescent och färglös till ljusbrun lösning.

Imraldi finns i förpackningar som innehåller 1, 2, 4 eller 6 förfyllda sprutor (typ 1-glas) med en rostfri nål, ett styvt nålskydd, en gummikolv, en kolvstång, en sprutkropp med säkerhetsskydd och en fingerfläns för patientanvändning 2, 2, 4 eller 6 spritsuddar ingår i respektive förpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederländerna

Tillverkare

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederländerna

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederländerna

Kontakta lokal företrädare för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România

Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 68 688 158

Denna text ändrades senast

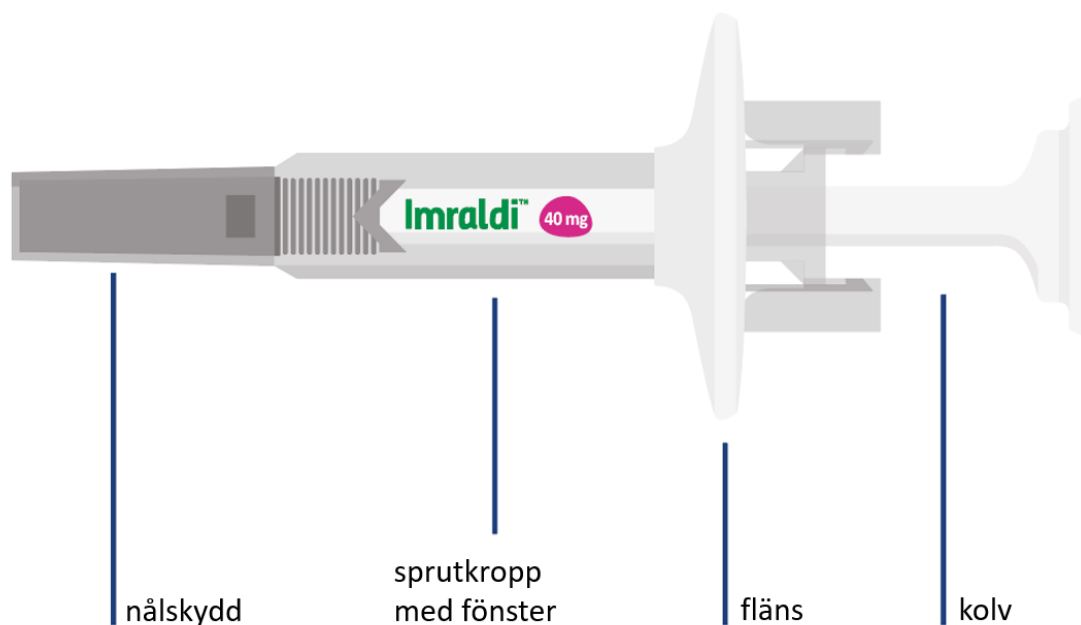
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

7. Bruksanvisning

Följ dessa anvisningar noga, så skapar du snabbt en rutin för en säker injektion.

- Be läkaren eller sjuksköterskan visa dig hur du använder den förfyllda sprutan innan du själv injicerar. Läkaren eller sjuksköterskan ska säkerställa att du kan använda sprutan på rätt sätt.

Din förfyllda spruta med en singeldos



När du har tryckt ned kolven helt, dras nålen tillbaka för att förhindra nålsticksskada.

Hantering av den förfyllda sprutan

Förvaring av sprutan

- Sprutan ska förvaras i kylskåpet, men den får inte frysas.
- Förvara sprutan i kartongen och skydda den mot ljus.
- Förvara sprutan utom syn- och räckhåll för barn.

Kassering av sprutan

- Varje spruta får bara användas en gång. En spruta får aldrig återanvändas.
- Kasta den använda sprutan i en särskild behållare enligt anvisningar från läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Försiktighet

- Om du tappar sprutan med nålskyddet PÅ kan du använda sprutan. Använd inte sprutan om du tappar sprutan UTAN nålskyddet. Nålen kan vara smutsig eller skadad.
- Använd inte en skadad spruta.

Skötsel av injektionsställe

- Välj ett område med fett för injektion:
Områden med fett, såsom magen, är vanligtvis de bästa injektionsställena. Områden med fett är lättare att nypa ihop och är bra för att kunna föra in nålen på rätt sätt.
- Använd olika injektionsställe varje gång:
När du väljer ett injektionsställe, välj ett område som du inte har använt nyligen för att förhindra ömhet och blåmärken.
- Tryck ned kolven långsamt:
Snabba injektioner kan ibland vara smärtsamma. Om du trycker ned kolven långsamt kan injektionen kännas mer bekväm.

Hur du injicerar med den förfyllda sprutan

1. Samla ihop utrustningen



Placera den förfyllda sprutan och spritsuddarna på en ren, torr yta.

- Kom ihåg att tvätta händerna!
- Ta inte av skyddet än!

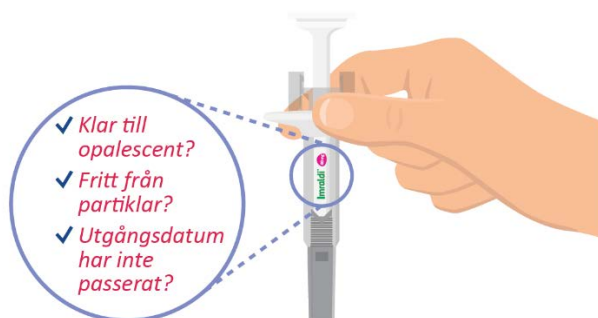
2. Vänta 15-30 minuter



Vänta 15-30 minuter så att den förfyllda sprutan når rumstemperatur. Detta minskar smärtan under injektion.

- Ta inte av nålskyddet än!

3. Kontrollera läkemedlet och utgångsdatum

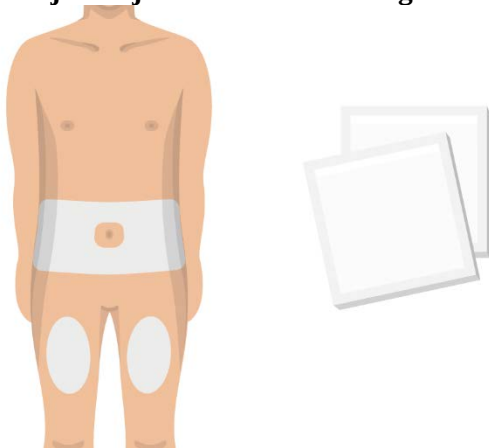


Kontrollera alltid att läkemedlet är klart till opalescent, färglöst till ljusbrunt, fritt från partiklar och att utgångsdatum inte har passerat. Om läkemedlet inte är klart till opalescent, färglöst till ljusbrunt, fritt från partiklar eller om utgångsdatum har passerat ska du inte använda det.

Du kan se en eller flera luftbubblor och det är ofarligt. Du behöver inte ta bort den.

- Ta inte av nålskyddet än!

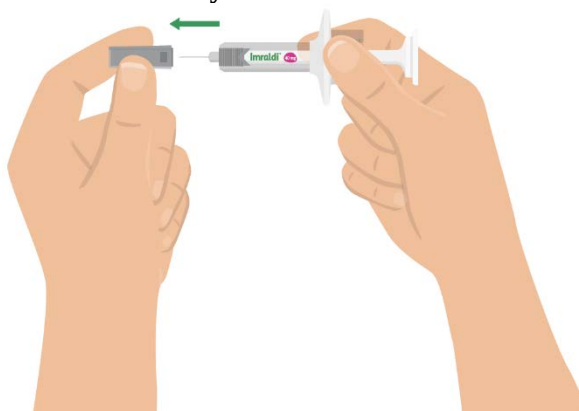
4. Välj ett injektionsställe och rengör huden



Välj ett injektionsställe på kroppen. Buken (förutom området runt naveln) eller låren är bäst. Rengör injektionsstället med en spritsudd. Vidrör inte området igen före injektionen.

- Undvik hud som är öm, har blåmärken, ärr, fjällar eller har röda fläckar.

5. Dra av nålskyddet

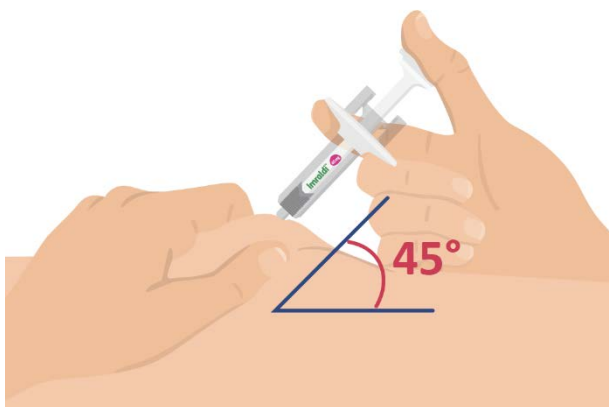


Dra försiktigt av nålskyddet.

Det är normalt att se några droppar vätska komma ut vid nålen.

Om du tar av nålskyddet innan du är redo att injicera, **ska du inte sätta tillbaka det**. Detta kan böja eller skada nålen. Du kan av misstag sticka dig eller slösa läkemedel.

6. Nyp ihop huden och för in nålen



Nyp försiktigt ihop huden och för in nålen helt i en vinkel på cirka 45 grader mot huden.

7. Tryck ned kolven helt



Håll sprutan i ett stadigt grepp och tryck ned kolven helt.
Lyft därefter upp tummen så att nålen dras tillbaka i sprutkroppen.

8. Ta bort sprutan och kassera den

Du har fått din dos om...

- ✓ *Nålen är tillbakadragen*
- ✓ *Kolven är helt nedtryckt*
- ✓ *Inget läkemedelsläckage*
(en liten droppe är ok)



Ta bort sprutan från huden.

När du har injicerat Imraldi, kontrollera att nålen är tillbakadragen och kasta omedelbart den använda sprutan i en särskild behållare enligt anvisningar från läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

- Osäker på om du har fått dosen? Kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Bipacksedel: Information till patienten

Imraldi 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 ger dig också ett Patientkort. Det innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om före Imraldi ges till dig och under behandling med Imraldi. Ha med dig detta Patientkort under behandlingen och i 4 månader efter din (eller ditt barns) sista injektion av Imraldi.
- 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 Imraldi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Imraldi
3. Hur du använder Imraldi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Imraldi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

1. Vad Imraldi är och vad det används för

Imraldi innehåller den aktiva substansen adalimumab, ett läkemedel som har effekt på kroppens immunförsvar.

Imraldi är indicerat för behandling av:

- reumatoid artrit,
- polyartikulär juvenil idiopatisk artrit,
- entesitrelaterad artrit,
- ankyloserande spondylit,
- axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit,
- psoriasisartrit,
- psoriasis,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohns sjukdom,
- ulcerös kolit och
- icke-infektiös uveit.

Den aktiva substansen i Imraldi, adalimumab, är en monoklonal antikropp. Monoklonala antikroppar är proteiner som fäster på ett specifikt mål.

Adalimumabs mål är ett protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNF α), vilket finns i förhöjda nivåer vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan. Genom att fästa på TNF α minskar Imraldi inflammationsprocessen vid dessa sjukdomar.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Imraldi 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 Imraldi för att behandla din reumatoid artrit.

Imraldi kan också användas för att behandla svår, aktiv och progressiv (fortskridande) reumatoid artrit som inte tidigare behandlats med metotrexat.

Imraldi kan bromsa förstörelsen av brosk och skelett i lederna som sjukdomen orsakar och kan därför öka din förmåga att utföra dagliga aktiviteter.

Imraldi används vanligen tillsammans med metotrexat. Om din läkare anser att metotrexat är olämpligt, kan Imraldi 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.

Imraldi 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. Patienterna kanske först får andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt väl så kommer patienterna att få Imraldi för att behandla deras 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.

Imraldi används för att behandla ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska förändringar av ankyloserande spondylit hos vuxna. Om du har ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit så kommer du först att få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt väl så kommer du att få Imraldi för att minska tecken och symtom på din sjukdom.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna som beror på sjukdomen psoriasis.

Imraldi används för att behandla psoriasisartrit hos vuxna. Imraldi 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.

Imraldi används för att behandla måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna. Imraldi används också för att behandla svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar som väger 30 kg eller mer där topikal behandling och ljusbehandling inte har fungerat eller inte är lämpligt.

Hidradenitis suppurativa hos vuxna och ungdomar

Hidradenitis suppurativa (ibland kallat acne inversa) är en långvarig och ofta smärtsam inflammatorisk hudsjukdom. Symtomen kan vara ömma noduli (knölar) och abscesser (bölder) som kan läcka var. Sjukdomen påverkar vanligen specifika områden av huden, t.ex. under bröstet, armhålor, insidan av låren, lumsken och rumpan. Ärrbildning kan också uppstå i de påverkade områdena.

Imraldi används för att behandla hidradenitis suppurativa hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder. Imraldi kan minska antalet knölar och bölder du har samt smärtan som ofta är kopplad till sjukdomen. Du kanske först får andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt väl får du Imraldi.

Crohns sjukdom hos vuxna och barn

Crohns sjukdom är en inflammatorisk tarmsjukdom.

Imraldi 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 fungerar tillräckligt väl kommer du att få Imraldi för att minska tecken och symtom på din Crohns sjukdom.

Ulcerös kolit hos vuxna och ungdomar

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen

Imraldi 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 väl så kommer du att få Imraldi för att minska tecken och symtom på din sjukdom.

Uveit utan infektion hos vuxna och barn

Uveit utan infektion är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat.

Imraldi används för att behandla

- Vuxna med uveit utan infektion med inflammation som påverkar bakre delen av ögat
- Barn från 2 års ålder med kronisk uveit utan infektion där inflammationen påverkar främre delen av ögat

Inflammationen kan leda till försämrad syn och/eller förekomst av floaters i ögat (svarta prickar eller stripiga linjer som rör sig över synfältet). Imraldi fungerar genom att minska denna inflammation.

2. Vad du behöver veta innan du använder Imraldi

Använd inte Imraldi

- Om du är allergisk mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du har en allvarlig infektion, inklusive tuberkulos (se "Varningar och försiktighet"). Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har symtom på infektioner, t.ex. feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem.
- Om du har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att berätta för din läkare om du har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma (se "Varningar och försiktighet").

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Imraldi.

Allergisk reaktion

- Om du får allergiska reaktioner med symtom såsom trånghets känsla i bröstet, väsande andning, yrsel, svullnad eller klåda, ska du sluta injicera Imraldi och kontakta din läkare omgående eftersom dessa reaktioner, i sällsynta fall, kan vara livshotande.

Infektion

- Om du har någon **infektion**, inklusive kroniska infektioner eller lokala infektioner (t.ex. bensår) måste du rådgröra med din läkare innan du börjar med Imraldi. Om du är osäker, kontakta din läkare.
- Du kan lättare få infektioner medan du får behandling med Imraldi. Denna risk kan öka ifall du har nedsatt lungfunktion. Dessa infektioner kan vara allvarliga och inkludera tuberkulos, infektioner orsakade av virus, svamp, parasiter eller bakterier, andra opportunistiska infektioner (ovanliga infektioner som är förknippade med ett försvagat immunförsvar) och sepsis (blodförgiftning). I sällsynta fall kan dessa infektioner bli livshotande. Det är viktigt att berätta för din läkare om du får symtom såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda Imraldi.

Tuberkulos

- Eftersom fall av **tuberkulos** har rapporterats hos patienter som behandlats med Imraldi, kommer läkaren att undersöka dig för tecken och symtom på tuberkulos innan behandling med Imraldi påbörjas. Denna omfattar en grundlig medicinsk utvärdering inklusive din sjukdomshistoria och screeningundersökningar (t.ex. lungröntgen och en tuberkulintest). Utförandet och resultaten av dessa tester ska anges på ditt Patientkort. Det är mycket viktigt att du berättar för din läkare om du någonsin har haft tuberkulos, eller om du har varit i nära kontakt med någon som har haft tuberkulos. Tuberkulos kan utvecklas under behandling även om du har fått förebyggande behandling mot tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktminskning, apati, lätt feber), eller om någon annan infektion uppkommer under eller efter behandlingen, måste du genast berätta detta för din läkare.

Resa/återkommande infektion

- Tala om för din läkare ifall du har bott eller rest i regioner där svampinfektioner såsom histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos är ständigt närvarande (endemiska).
- Tala om för din läkare om du tidigare har haft problem med återkommande infektioner eller andra åkommor som ökar risken för infektioner.

Hepatit B-virus

- Tala om för din läkare ifall du är bärare av **hepatitB-virus (HBV)**, ifall du har en aktiv HBV-infektion eller om du tror att du löper risk att få HBV. Din läkare bör testa dig för Hepatit B. Imraldi, kan reaktivera HBV-infektion hos personer som bär på 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 Imraldi. Du och din läkare ska vara särskilt uppmärksamma på tecken på infektion då du behandlas med Imraldi. Det är viktigt att tala om för din läkare om du får symtom på infektion, såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär.

Operation eller tandingrepp

- Om du snart ska genomgå en **operation eller ett tandingrepp**, tala om för din läkare att du tar Imraldi. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda Imraldi.

Demylinerande sjukdom

- Om du har eller utvecklar en **demylinerande sjukdom** (en sjukdom som påverkar det isolerande lagret runt nerverna) såsom multipel skleros (MS), kommer din läkare att göra en bedömning om du kan få eller ska fortsätta behandlas med Imraldi. Berätta omedelbart för din läkare om du får symtom så som ändringar i synen, svaghet i armar eller ben, eller domningar eller stickningar någonstans på kroppen.

Vaccin

- Vissa **vacciner** innehåller försvagade men levande former av sjukdomsorsakande bakterier eller virus och dessa vacciner ska inte ges under behandlingen med Imraldi. Kontrollera med din läkare innan du vaccineras. Det rekommenderas att barn, om möjligt, får alla planerade vaccinationer för deras ålder innan de påbörjar behandling med Imraldi. Om du får Imraldi 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 ditt barns läkare och annan sjukvårdspersonal om att du använde Imraldi under din graviditet så att de kan bestämma när ditt nyfödda barn ska vaccineras.

Hjärtsvikt

- Om du har **mild hjärtsvikt** och behandlas med Imraldi, måste dina hjärtproblem övervakas noggrant av din läkare. Det är viktigt att tala om för din läkare om du har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma. Om du utvecklar nya symtom eller om dina symtom på hjärtsvikt förvärras (t.ex. andfåddhet eller svullna fötter), måste du kontakta din läkare omedelbart. Din läkare kommer att avgöra om du bör få Imraldi.

Feber, blåmärken, blödning eller blekhet

- Hos vissa patienter klarar inte kroppen att tillverka tillräckligt antal blodceller för att bekämpa infektioner eller stoppa blödningar. Om du får **feber** som inte går ner, får **blåmärken** eller om du **blöder** lätt eller ser mycket **blek** ut bör du omedelbart ringa din läkare. Din läkare kan då besluta att behandlingen ska avbrytas.

Cancer

- Mycket sällsynta fall av vissa **cancertyper** har förekommit hos barn och vuxna som behandlas med Imraldi eller andra TNF α -blockerare. Patienter med svårare reumatoid artrit som har haft sjukdomen under längre tid kan ha en förhöjd risk att utveckla **lymfom** (en cancer som påverkar lymfsystemet) och leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg). Om du behandlas med Imraldi 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 Imraldi. Vissa av dessa patienter behandlades också med läkemedlet azatioprin eller merkaptopurin. Berätta för din läkare om du tar azatioprin eller merkaptopurin tillsammans med Imraldi.
- Även fall av **icke-melanom hudcancer** har förekommit hos patienter som behandlas med Imraldi. Om nya områden med skadad hud uppstår under eller efter behandling eller ifall existerande märken eller områden med skada ändrar utseende, berätta detta för din läkare.
- Det har förekommit **andra cancerformer än lymfom**, hos de patienter med en särskild lungsjukdom kallad kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och som behandlas med andra TNF α -blockerare. Om du har KOL, eller om du är storrökare, ska du diskutera med din läkare huruvida det är lämpligt att behandla dig med TNF α -blockerare.

Lupus-liknande syndrom

- I sällsynta fall kan behandling med Imraldi ge ett lupusliknande syndrom. Kontakta din läkare om symtom som ihållande, oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet uppstår.

Barn och ungdomar

- Ge inte Imraldi till barn under 2 år med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit.
- Använd inte 40 mg förfylld injektionspenna om andra doser än 40 mg rekommenderas.

Andra läkemedel och Imraldi

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Imraldi 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 antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

Du ska inte använda Imraldi tillsammans med läkemedel som innehåller de aktiva substanserna anakinra eller abatacept på grund av den ökade risken för allvarliga infektioner. Om du har frågor, vänligen kontakta din läkare.

Graviditet och amning

- Du bör överväga att använda adekvat preventivmetod för att förhindra graviditet när du använder Imraldi och fortsätta använda det i minst 5 månader efter den sista behandlingen med Imraldi.
- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.
- Imraldi 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.
- Imraldi kan användas under amning.
- Om du får Imraldi 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 Imraldi under din graviditet innan ditt nyfödda barn ska vaccineras. (För mer information om vacciner se avsnittet "Varningar och försiktighet").

Körförmåga och användning av maskiner

Imraldi 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 Imraldi används.

Imraldi innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 0,4 ml dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder Imraldi

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vuxna med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit

Imraldi förfylld spruta och förfylld injektionspenna finns bara som en dos om 40 mg. Det är således inte möjligt att administrera Imraldi förfylld spruta och förfylld injektionspenna till pediatrika patienter som kräver mindre än hel dos om 40 mg. Om en alternativ dos krävs ska andra beredningar som erbjuder ett sådant alternativ användas.

Imraldi injiceras under huden (subkutan användning). Den vanliga doseringen för vuxna med reumatoid artrit, ankyloserande spondylit, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit, och för patienter med psoriasisartrit är 40 mg adalimumab givet varannan vecka som en enkel dos.

Vid reumatoid artrit används metotrexat tillsammans med Imraldi. Om din läkare beslutar att metotrexat inte är lämpligt kan Imraldi användas ensamt.

Om du har reumatoid artrit och du inte får metotrexat tillsammans med Imraldi så kan din läkare besluta att ge dig 40 mg adalimumab varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger från 10 kg upp till 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är 20 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är 40 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna med entesitrelaterad artrit

Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger från 15 kg upp till 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är 20 mg varannan vecka.

Barn, ungdomar och vuxna från 6 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är 40 mg varannan vecka.

Vuxna med psoriasis

Den vanliga dosen för vuxna med psoriasis är en startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) som följs av 40 mg som ges varannan vecka och som börjar en vecka efter startdosen. Du ska fortsätta injicera Imraldi så länge som din läkare ordinerar detta. Om dosen inte har tillräcklig effekt kan din läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med plackpsoriasis

Barn och ungdomar 4–17 år som väger från 15 kg upp till 30 kg

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är en startdos på 20 mg, följt av 20 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar 4–17 år som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är en startdos på 40 mg, följt av 40 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.

Vuxna med hidradenitis suppurativa

Den vanliga dosen för hidradenitis suppurativa är en startdos på 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av en dos om 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare. Efter ytterligare två veckor fortsätter behandlingen med en dos på 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka, enligt din läkares ordination. Det rekommenderas att du använder en bakteriedödande lösning dagligen på de områden som är påverkade.

Ungdomar med hidradenitis suppurativa 12–17 år som väger 30 kg eller mer

Den rekommenderade doseringen av Imraldi är en startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg varannan vecka med start en vecka senare. Om denna dos inte fungerar tillräckligt väl, kan din läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Det rekommenderas att du dagligen använder en bakteriedödande lösning på de påverkade områdena.

Vuxna med Crohns sjukdom

Den vanliga doseringen för Crohns sjukdom är 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) initialt vid följt av 40 mg varannan vecka som påbörjas två veckor senare. Ifall en snabbare effekt är nödvändig, kan din läkare ge dig en startdos på 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare och därefter 40 mg varannan vecka. Om denna dos inte fungerar tillräckligt väl, kan din läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med Crohns sjukdom

Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg

Den vanliga doseringen är 40 mg initialt följt av 20 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs så kan ditt barns läkare förskriva en startdos av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg två veckor senare.

Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka. Om dosen inte har tillräcklig effekt kan läkaren öka doseringen till 20 mg varje vecka.

Barn och ungdomar 6–17 år som väger 40 kg eller mer

Den vanliga doseringen är 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) initialt följt av 40 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs så kan ditt barns läkare förskriva en startdos av 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller som två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd) följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare.

Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka. Om denna dos inte fungerar tillräckligt väl, kan läkaren öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Vuxna med ulcerös kolit

Den vanliga doseringen med Imraldi för vuxna med ulcerös kolit är 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller som två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd) följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare och därefter 40 mg varannan

vecka. Om detta inte fungerar tillräckligt väl, kan läkaren öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Barn och ungdomar med ulcerös kolit

Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger mindre än 40 kg

Den vanliga doseringen av Imraldi är 80 mg (som två 40 mg injektioner samma dag) initialt, följt av 40 mg (som en 40 mg injektion) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.

Patienter som fyller 18 år medan de står på 40 mg varannan vecka ska fortsätta med sin ordinerade dos.

Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer

Den vanliga doseringen av Imraldi är 160 mg (som fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd) initialt, följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 80 mg varannan vecka.

Patienter som fyller 18 år medan de står på 80 mg varannan vecka ska fortsätta med sin ordinerade dos.

Vuxna med icke-infektiös uveit

Den vanliga doseringen för vuxna med icke-infektiös uveit är en startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen. Du ska fortsätta injicera Imraldi så länge som din läkare ordinerar detta.

Vid icke-infektiös uveit kan kortikosteroider, eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet, fortsätta att tas under behandling med Imraldi. Imraldi kan även ges ensamt.

Barn och ungdomar från 2 års ålder med kronisk uveit utan infektion

Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger mindre än 30 kg

Den vanliga doseringen av Imraldi är 20 mg varannan vecka tillsammans med metotrexat.

Ditt barns läkare kan också ordinera en startdos på 40 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen.

Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer

Den vanliga doseringen av Imraldi är 40 mg varannan vecka tillsammans med metotrexat.

Läkare kan också ordinera en startdos på 80 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen.

Administreringssätt och administreringsväg

Imraldi ges via en injektion under huden (via subkutan injektion). Bruksanvisning finns i avsnitt 7.

Om du använt mer Imraldi än du borde

Om du råkar injicera Imraldi oftare än du borde, kontakta din läkare eller apotekspersonal och förklara att du har tagit för mycket av läkemedlet. Ta alltid med dig den yttre kartongen, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Imraldi

Om du glömmer bort att ge dig själv en injektion, ska du ta en dos av Imraldi 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 Imraldi

Beslutet att sluta använda Imraldi ska diskuteras med din läkare. Dina symtom kan återkomma då behandlingen avslutas.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. De flesta biverkningar är milda till måttliga. Vissa kan emellertid vara allvarliga och kräva behandling. Biverkningar kan uppträda upp till minst 4 månader eller senare efter den sista Imraldi-injektionen.

Sök omedelbart läkare om du märker något av följande:

- allvarliga utslag, nässelutslag eller andra tecken på allergisk reaktion;
- svullet ansikte, svullna händer, fötter;
- ansträngd andning, svårt att svälja;
- andnöd vid ansträngning eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar.

Berätta för din läkare så fort som möjligt om du märker något av det följande:

- tecken på infektion såsom feber, illamående, sår, tandproblem, brännande känsla då man kissar;
- svaghets- eller trötthetskänsla;
- hosta;
- stickningar;
- känselbortfall;
- dubbelseende;
- arm- eller bensvaghet;
- en bula eller ett öppet sår som inte läker;
- tecken och symtom på blodsjukdomar såsom långvarig feber, blåmärken, blödning, blekhet.

Symtomen som beskrivs ovan kan vara tecken på biverkningar som beskrivs nedan och som har observerats vid användning av adalimumab.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- reaktioner på injektionsstället (inklusive smärta, svullnad, rodnad eller klåda);
- luftvägsinfektioner (inklusive förkylning, rinnande näsa, bihåleinflammation, lunginflammation);
- huvudvärk;
- buksmärta;
- illamående och kräkning;
- hudutslag;
- smärta i musklerna.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning och influensa);
- infektioner i tarmarna (inklusive gastroenterit);

- hudinfektioner (inklusive cellulit och bältros);
- öroninfektioner;
- muninfektioner (inklusive tandinfektioner och munsår);
- infektioner i reproduktionsorganen;
- 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 (blåmärke);
- hosta;
- astma;
- andfåddhet;
- blödning i magtarmkanalen;
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppblåsthet, halsbränna);
- magsyrereflux;
- siccasyndrom (inklusive 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 leder till att den påverkade vävnaden svullnar upp);
- feber;
- sänkt antal blodplättar (trombocyter) vilket ökar risken för blödning eller blåmärken;
- försämrad läkning.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- opportunistiska infektioner (vilket inkluderar tuberkulos och andra infektioner som kan uppstå då motståndet mot sjukdomarna är sänkt);
- neurologiska infektioner (inklusive hjärnhinneinflammation orsakad av virus);

- ögoninfektioner;
- bakterieinfektioner;
- divertikulit (inflammation och infektion av tjocktarmen);
- cancer, inklusive lymfom (cancer i lymfsystemet) och melanom (en typ av hudcancer);
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (oftast som sjukdomen sarkoidos);
- vaskulit (inflammation i blodkärlen);
- skakningar;
- neuropati (nervskada);
- stroke;
- hörselbortfall, ringande;
- känsla av att hjärtat slår oregelbundet såsom ett missat hjärtslag;
- hjärtproblem som kan orsaka andfåddhet eller svullna fötter;
- hjärtinfarkt;
- ett bräck i den stora artärväggen, inflammation och koagel i en ven, blockering av ett blodkärl;
- lungsjukdom som ger andfåddhet (inklusive inflammation);
- pulmonell embolism (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 (vätskeansamling i ansiktet);
- gallblåseinflammation, gallstenar;
- fettlever (ansamling av fett i leverceller);
- nattliga svettningar;
- ärr;
- onormalt muskelsönderfall;
- systemisk lupus erythematosus (inklusive inflammation av huden, hjärtat, lungor, leder och andra organsystem);
- sömnavbrott;
- impotens;
- inflammationer.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg);
- allvarlig allergisk reaktion med chock;
- multipel skleros;
- nervrubbning (såsom inflammation i ögats synnerv och Guillain-Barrés syndrom, en sjukdom som kan orsaka muskelsvaghet, känselrubbningar, stickningar i armar och överkropp);
- hjärtat slutar pumpa;
- lungfibros (ärrbildning i lungan);
- hål på tarmen;
- hepatit;
- reaktivering av hepatit B;
- autoimmun hepatit (leverinflammation orsakad av kroppens eget immunsystem);
- kutan vaskulit (inflammation av blodkärlen i huden);
- Stevens-Johnsons syndrom (tidiga symtom inkluderar sjukdomskänsla, feber, huvudvärk och hudutslag);
- ansiktsödem associerad med allergiska reaktioner;
- erytema multiforme (inflammatoriska hudutslag);
- lupusliknande syndrom;
- angioödem (lokal svullnad av huden);
- lichenoida hudreaktioner (kliande röd-lila hudutslag).

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- hepatospleniskt T-cellslymfom (en sällsynt blodcancer som ofta är dödlig);
- Merkelcellcarcinom (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 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 1 000 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 Imraldi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten på kartongen efter EXP Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Förvara den förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Alternativ förvaring:

Vid behov (till exempel om du reser), så kan en Imraldi förfylld injektionspenna förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) under högst 31 dagar – säkerställ att den skyddas från ljus.

Då den tas ur kylskåpet för förvaring i rumstemperatur, måste injektionspennan användas inom 31 dagar eller kasseras, även om den stoppas tillbaks i kylskåpet.

Du ska skriva upp datumet då injektionspennan tas ur kylskåpet för första gången, och datumet då den ska kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är adalimumab.
- Övriga innehållsämnen är natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatheptahydrat, bärnstenssyra, dinatriumsuccinat, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, mannitol, polysorbat 20 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Imraldi 40 mg injektionsvätska i förfylld injektionspenna kommer i en 0,4 ml klar till opalescent och färglös till ljusbrun lösning.

Imraldi finns i förpackningar som innehåller 1, 2, 4 eller 6 injektionspennor som innehåller en förfylld spruta (typ 1-glas) med en rostfri nål, ett styvt nålskydd och en gummikolv för patientanvändning. 2, 2, 4 eller 6 spritsuddar ingår i respektive förpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederländerna

Tillverkare

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederländerna

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederländerna

Kontakta lokal företrädare för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România

Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Denna text ändrades senast

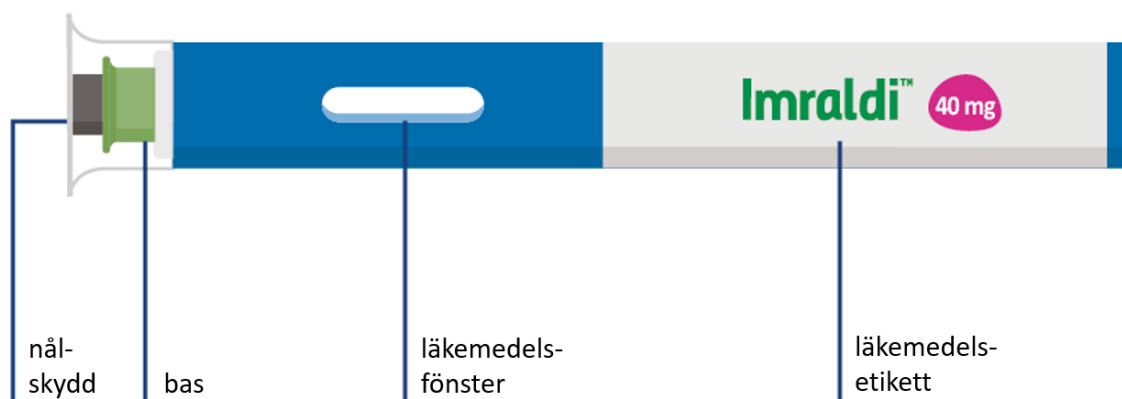
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Bruksanvisning

Följ dessa anvisningar noga, så skapar du snabbt en rutin för en säker injektion.

- Be läkaren eller sjuksköterskan visa dig hur du använder den förfyllda injektionspennan innan du själv injicerar. Läkaren eller sjuksköterskan ska säkerställa att du kan använda injektionspennan på rätt sätt.

Din förfyllda injektionspenna med en singeldos



Det finns ingen knapp på den förfyllda injektionspennan.

Nålen är gömd under den gröna basen. När du trycker den förfyllda injektionspennan ordentligt mot huden, startar injektionen automatiskt.

Hantering av den förfyllda injektionspennan

Förvaring av injektionspennan

- Injektionspennan ska förvaras i kylskåpet, men den får inte frysas.
- Förvara injektionspennan i kartongen och skydda den mot ljus.
- Förvara injektionspennan utom syn- och räckhåll för barn.

Kassering av injektionspennan

- Varje injektionspenna får bara användas en gång. En injektionspenna får aldrig återanvändas.
- Kasta den använda injektionspennan i en särskild behållare enligt anvisningar från läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Försiktighet

- Om du tappar injektionspennan med nålskyddet PÅ kan du använda injektionspennan. Använd inte injektionspennan om du tappar injektionspennan UTAN nålskyddet. Nålen kan vara smutsig eller skadad.
- Använd inte en skadad injektionspenna.

Skötsel av injektionsställe

- Välj ett område med fett för injektion:
Områden med fett, såsom magen, är vanligtvis de bästa injektionsställena. Områden med fett är bra för att kunna föra in nålen på rätt sätt.
- Använd olika injektionsställe varje gång:
När du väljer ett injektionsställe, välj ett område som du inte har använt nyligen för att förhindra ömhet och blåmärken.

Hur du injicerar med den förfyllda injektionspennan

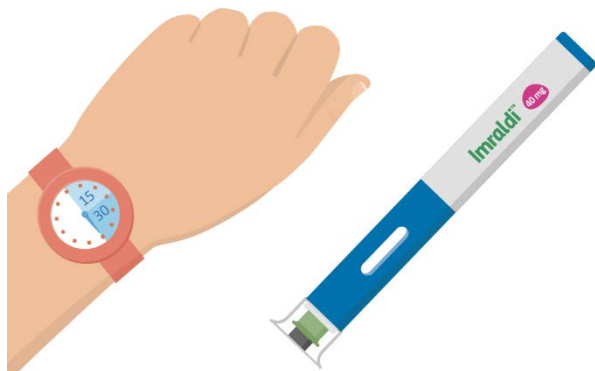
1. Samla ihop utrustningen



Placera den förfyllda injektionspennan och spritsuddarna på en ren, torr yta.

- Kom ihåg att tvätta händerna!
- Ta inte av skyddet än!

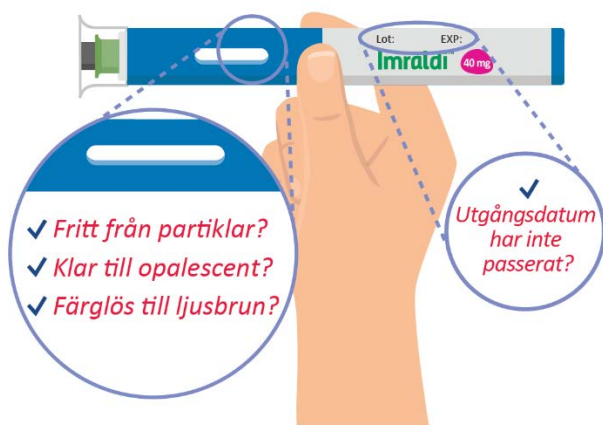
2. Vänta 15-30 minuter



Vänta 15-30 minuter så att den förfyllda injektionspennan når rumstemperatur. Detta minskar smärtan under injektion.

- Ta inte av nålskyddet än!

3. Kontrollera läkemedlet och utgångsdatum

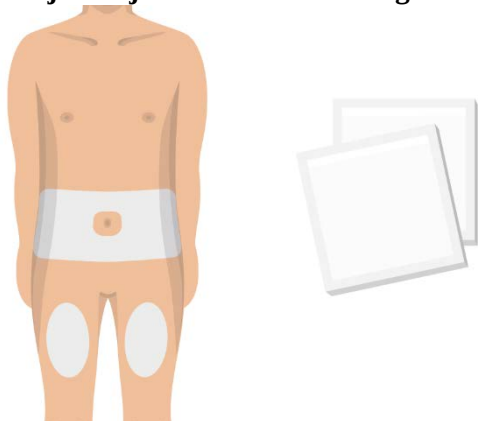


Kontrollera alltid att läkemedlet är klart till opalescent, färglöst till ljusbrunt, fritt från partiklar och att utgångsdatum inte har passerat. Om läkemedlet inte är klart till opalescent, färglöst till ljusbrunt, fritt från partiklar eller om utgångsdatum har passerat ska du inte använda det.

Du kan se en eller flera luftbubblor och det är ofarligt. Du behöver inte ta bort den.

- Ta inte av nålskyddet än!

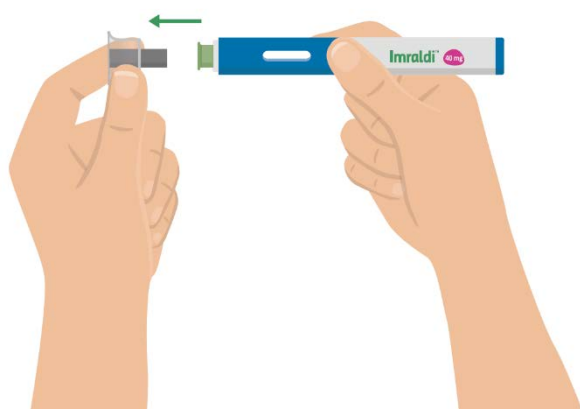
4. Välj ett injektionsställe och rengör huden



Välj ett injektionsställe på kroppen. Buken (förutom området runt naveln) eller låren är bäst. Rengör injektionsstället med en spritsudd. Vidrör inte området igen före injektionen.

- Undvik hud som är öm, har blåmärken, ärr, fjällar eller har röda fläckar.

5. Dra av det genomskinliga nålskyddet

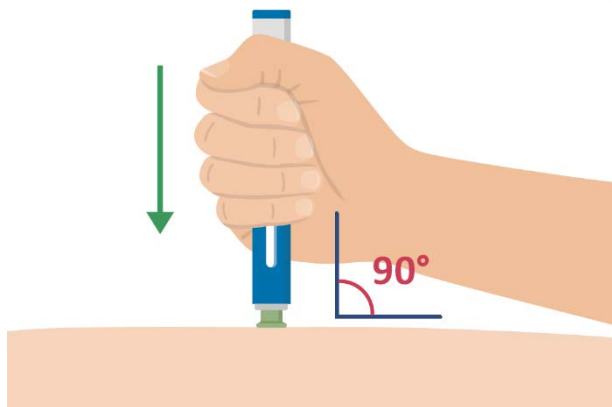


Dra försiktigt av det genomskinliga nålskyddet med en metalldel i mitten från injektionspennan.

Det är normalt att se några droppar vätska komma ut vid nålen.

Om du tar av nålskyddet innan du är redo att injicera, **ska du inte sätta tillbaka det**. Detta kan böja eller skada nålen. Du kan av misstag sticka dig eller slösa läkemedel.

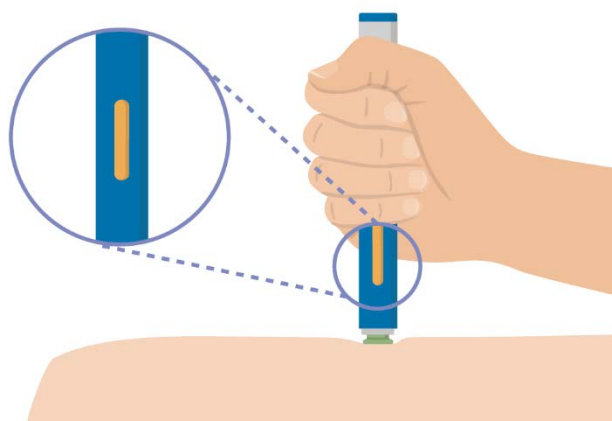
6. Placera den gröna basen, tryck ned och håll



Placera den gröna basen rakt (90 graders vinkel) mot huden och tryck ned hela den förfyllda injektionspennan ordentligt för att starta injektionen.

- När du trycker ned startar injektionen. Du kan höra ett första klick.

7. Fortsätt hålla



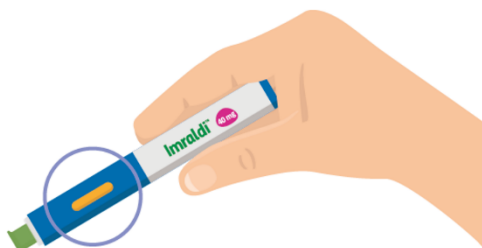
Håll injektionspennan mot huden tills den gula indikatorn fyller läkemedelsfönstret och slutar röra sig.

- Flera sekunder senare kan du höra ett andra klick.

8. Bekräfta att injektionen är avslutad och kassera

Du har fått din dos om...

- ✓ *"Hela" fönstret är gult*
- ✓ *Inget läkemedelsläckage
(en liten droppe är ok)*



När du har injicerat Imraldi, kontrollera att hela läkemedelsfönstret är gult.

Kasta den använda injektionspennan i en särskild behållare enligt anvisningar från läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

- Osäker på om du har fått dosen? Kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.