

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Kromeya 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

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

Kromeya 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

Kromeya 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.

Kromeya 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

Kromeya 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). Kromeya 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

Kromeya 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)

Kromeya 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

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

Psoriasisartrit

Kromeya 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

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

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

Kromeya 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.

Crohns sjukdom

Kromeya 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

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

Ulcerös kolit

Kromeya 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.

Uveit

Kromeya 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

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

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

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

Dosering

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen av Kromeya 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 Kromeya.

Behandling med glukokortikoider, salicylater, icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel eller analgetika kan fortsätta under behandling med Kromeya. Angående kombination med andra sjukdomsmodifierande anti-reumatiska läkemedel än metotrexat, se avsnitten 4.4 och 5.1.

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

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

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

Dosavbrott

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

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

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

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

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

Patienter som inte svarar tillräckligt på behandlingen efter 16 veckor med Kromeya 40 mg varannan vecka kan dra nytta av en ökning av doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. Nyttan och risken med fortsatt behandling med 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka ska noggrant övervägas hos en patient som inte svarar tillräckligt på behandlingen efter en ökning av doseringen (se avsnitt 5.1). Om patienten svarar tillfredställande på behandlingen med 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka kan doseringen därefter minskas till 40 mg varannan vecka.

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

Crohns sjukdom

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

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

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

Ulcerös kolit

Den rekommenderade induktionsdosereringen 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 Kromea 40 mg varannan vecka kan ha fördel av att doseringen av Kromea 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 svarar inom denna tid.

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

Uveit

Den rekommenderade dosen av Kromea för vuxna patienter med uveit är en startdos på 80 mg, följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen. Det finns begränsad erfarenhet av att påbörja behandling med adalimumab som monoterapi. Behandling med Kromea kan initieras i kombination med kortikosteroider och/eller med andra icke-biologiska immunomodulerande medel. Samtidig behandling med kortikosteroider kan minskas i enlighet med klinisk praxis, med början två veckor efter påbörjad behandling med Kromea.

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

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

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs.

Försämrad njur- och/eller leverfunktion

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

Pediatrisk population

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit från 2 års ålder

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

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

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

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

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

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

Entesitrelaterad artrit

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

Tabell 2. Kromea 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.

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

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

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

Tabell 3. Kromea dosering för pediatrika patienter med plackpsoriasis

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

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

Om återinsättning av Kromea 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.

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

Pediatrika patienter med Crohns sjukdom

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

Tabell 4. Kromea 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 doseringen till:

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

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

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

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

Pediatrika patienter med uveit

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

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

Tabell 5. Kromeya 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 Kromeya 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 Kromeya hos barn under 2 år för denna indikation.

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

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

Pediatrik ulcerös kolit

Säkerhet och effekt för adalimumab hos barn i åldern 4-17 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Det finns ingen relevant användning av adalimumab för barn yngre än 4 år för denna indikation.

Psoriasisartrit och axial spondylartrit inklusive ankyloserande spondylit

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

Administreringssätt

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

Kromeya finns tillgänglig i andra förpackningstyper.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

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

Infektioner

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

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

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

Allvarliga infektioner

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

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

Tuberkulos

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

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

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

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

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

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

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

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

Neurologiska händelser

Adalimumab och andra TNF-antagonister har i sällsynta fall associerats med nytt skov eller exacerbation av kliniska symtom och/eller radiografiska tecken på demyeliniserande sjukdom i centrala nervsystemet, inklusive multipel skleros och optisk neurit samt perifer demyeliniserande sjukdom, inklusive Guillain-Barré syndrom. Förskrivare ska vara försiktiga när användning av Kromeja övervägs till patienter med existerande eller nyligen debuterade symtom som

överensstämmer med en diagnos på centrala eller perifera demyeliniserande tillstånd; att avbryta behandling med Kromea 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 Kromea-behandling startas och regelbundet under behandlingen för att utvärdera underliggande eller påbörjade centrala demyeliniserande tillstånd.

Allergiska reaktioner

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

Immunosuppression

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

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

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

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

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

Alla patienter och speciellt de patienter som har behandlats med betydande mängd immunosuppressiv behandling eller psoriasispatienter som behandlats med PUVA ska undersökas för förekomsten av icke-melanom hudcancer före och under behandling med adalimumab. Melanom och Merkel-

cellscarcinom har också rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonister inklusive adalimumab (se avsnitt 4.8).

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

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

Hematologiska reaktioner

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

Vaccinationer

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

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

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

Kronisk hjärtsvikt

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

Autoimmuna processer

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

Tunntarmsobstruktioner

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

Äldre

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

Pediatrik population

Se vaccinationer ovan.

Hjälpämnen med känd effekt

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Kombinationen av Kromea 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 Kromea.

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

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

Amning

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

Fertilitet

Preklinisk data på fertilitetseffekter av adalimumab finns ej tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Kliniska studier i patienter som har Hidradenitis suppurativa i detta avsnitt är framförallt inkluderade för allmänhetens skull. Vänligen notera att Kromeya är vare sig avsett eller godkänd för behandling av Hidradenitis suppurativa.

Summering av säkerhetsprofilen

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

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

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

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

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

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

Pediatrisk population

Generellt sett var biverkningarna som sågs hos 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 6 nedan, uppdelade i organklasser och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($> 1/10\ 000$ till $< 1/1000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data). Inom varje frekvensgruppering redovisas biverkningar i fallande allvarlighetsgrad. Den högsta frekvensen som setts inom de olika indikationerna har inkluderats. En asterisk (*) syns i kolumnen för organklass om ytterligare information finns att hitta någon annanstans i avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8.

Tabell 6
Biverkningar

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

Organklass	Frekvens	Biverkningar
	Mindre vanliga	Sarkoidos ¹⁾ , Vaskulit
	Sällsynta	Anafylaxi ¹⁾
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Förhöjda lipider
	Vanliga	Hypokalemi, förhöjda urinsyror, avvikande natrium i blod, hypokalcemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering
Psykiska störningar	Vanliga	Humörsvängningar (inklusive depression), ångest, sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet*	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Parestesi (inklusive hypoastesi), migrän, nervrotskompression
	Mindre vanliga	Cerebrovaskulär olycka ¹⁾ , tremor, neuropati
	Sällsynta	Multipel skleros, demyeliniserande sjukdomar (t.ex. optisk neurit, Guillain-Barré syndrom) ¹⁾
Ögon	Vanliga	Synnesättning, konjunktivit, blefarit, ögonsvullnad
	Mindre vanliga	Diplopi
Öron och balansorgan	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Dövhet, tinnitus
Hjärtat*	Vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Hjärtinfarkt ¹⁾ , arytm, 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⁾ , interstitiell lungsjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom, pneumonit, pleural effusion ¹⁾
	Sällsynta	Pulmonell fibros ¹⁾
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmäta, illamående och kräkning
	Vanliga	Gastrointestinal blödning, dyspepsi, gastroesofageal

Organklass	Frekvens	Biverkningar
		reflux sjukdom, Sicca syndrom
	Mindre vanliga	Pankreatit, dysfagi, ansiktsödem
	Sällsynta	Intestinal perforation ¹⁾
Lever och gallvägar*	Mycket vanliga	Förhöjda leverenzymmer
	Mindre vanliga	Kolecystit och kolelitis, leversteatos, förhöjt bilirubin
	Sällsynta	Hepatit, reaktivering av hepatit B ¹⁾ , autoimmun hepatit ¹⁾
	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	Nattsvetningar, ärr
	Sällsynta	Erytema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnson syndrom ¹⁾ , angioödem ¹⁾ , kutan vaskulit ¹⁾ , lichenoida hudreaktioner ¹⁾
	Ingen känd frekvens	Förvärrande av dermatomyosit symtom ¹⁾
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta
	Vanliga	Muskelspasmer (inklusive förhöjt blodkreatininfosfokinas)
	Mindre vanliga	Rabdomyolys, Systemisk lupus erytematos
	Sällsynta	Lupus-liknande syndrom
Njurar och urinvägar	Vanliga	Försämrad njurfunktion, hematuri
	Mindre vanliga	Nokturi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	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

Organklass	Frekvens	Biverkningar
Undersökningar*	Vanliga	Koagulations och blödningsstörningar (inklusive förlängd aktiverad partiell tromboplastintid), Positivt autoantikroppstest (inklusive dubbelsträngad DNA), förhöjt blodlaktatdehydrogenas
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

Hidradenitis suppurativa

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

Uveit

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

Förklaring av utvalda biverkningar

Reaktioner på injektionsstället

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

Infektioner

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

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

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

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

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

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

Vid kombination av den kontrollerade delen av dessa studier och pågående och avslutade öppna förlängningsstudier, med en medianlängd av ungefär 3,3 år och som inkluderar 6427 patienter och mer än 26 439 patientår av behandling, så var malignitetsfrekvensen, andra än lymfom och icke-melanom hudcancer, ungefär 8,5 per 1000 patientår. Den observerade frekvensen av icke-melanom hudcancer är ungefär 9,6 per 1000 patientår, och den observerade frekvensen för lymfom är ungefär 1,3 per 1000 patientår.

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

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

Autoantikroppar

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

Lever och gallvägar

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

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

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

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

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

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

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

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

Över alla indikationer i kliniska prövningar var patienter med förhöjt ALT asymtomatiska och i de flesta fall var ökningarna övergående och upphörde med fortsatt behandling. Det finns dock rapporter efter marknadsföring om leversvikt liksom mindre allvarliga leversviktningar 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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Reumatoid artrit

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

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

RA-studie II utvärderade 544 patienter som var ≥ 18 år gamla med måttlig till högaktiv reumatoid artrit och inte hade svarat på minst ett sjukdomsmodifierande, anti-reumatiska läkemedel.

Adalimumab i doserna 20 eller 40 mg injicerades subkutant varannan vecka med placebo alternerande veckor eller varje vecka i 26 veckor; placebo gavs varje vecka under samma tidsperiod. Inga andra sjukdomsmodifierande läkemedel var tillåtna.

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

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

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

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

ACR-svar

Andelen av de adalimumab-behandlade patienterna som uppnådde ACR 20, 50 och 70 effekt var likartad i RA-studierna I, II och III. Resultaten från 40 mg varannan vecka-studierna är summerade i tabell 7.

Tabell 7 ACR-svar i placebo-kontrollerade studier (% av patienter)						
Svar	RA-studie I ^{a***}		RA-studie II ^{a***}		RA-studie III ^{a***}	
	Placebo/ MTX ^c n=60	Adalimumab ^b / MTX ^c N=63	Placebo n=110	Adalimumab ^b n=113	Placebo/ MTX ^c n=200	Adalimumab ^b / MTX ^c n=207
ACR 20						
6 månader	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 månader	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 månader	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 månader	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 månader	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 månader	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

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

^b 40 mg adalimumab administrerat varannan vecka

^c MTX = Metotrexat

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Radiografisk behandlingseffekt

I RA-studie III, där de adalimumab-behandlade patienterna hade en medelduration av reumatoid artrit på ungefär 11 år, mättes strukturell ledförstörelse radiografiskt och uttrycktes som förändring i Totalt "Sharp Score" (TSS) och dess komponenter, erosions-"score" och broskhöjdsminsknings-"score". adalimumab/metotrexat-patienter uppvisade signifikant mindre radiografisk progression vid 6 och 12 månader (se tabell 9) 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 9 Genomsnittlig radiografisk förändring över 12 månader i RA-studie III				
	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg varannan vecka	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (95% konfidens intervall ^b)	p-värde
Total Sharp Score	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Erosion score	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
JSN ^d score	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^ametotrexat

^b95% konfidens intervall för skillnaden i förändringen av scores mellan metotrexat och adalimumab.

^cBaserat på rank analys

^dJoint Space Narrowing

I RA-studie V bedömdes den strukturella ledskadan radiografiskt och uttrycktes som förändring i modifierad Total Sharp Score (se tabell 10).

Tabell 10 Genomsnittlig radiografisk förändring vid vecka 52 i RA-studie V						
	MTX n=257 (95% konfidensintervall)	Adalimumab n=274 (95% konfidensintervall)	Adalimumab/MTX n=268 (95% konfidensintervall)	p- värde ^a	p- värde ^b	p- värde ^c
Total Sharp Score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosion Score	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN Score	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

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

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

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

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

pJIA-I

Säkerhet och effekt av adalimumab utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind, parallell- grupp-studie hos 171 barn (4-17 år gamla) med polyartikulär JIA. I den öppna, inledandefasen (OL LI, open-label lead in phase) blev patienterna stratifierade till två grupper, antingen MTX (metotrexat)-behandling eller inte MTX-behandling. Patienter som var i den "inte MTX-behandling" var antingen naiva till eller hade slutat använda MTX minst två veckor före administrering av studieläkemedel. Patienter kvarstod på stabila doser med NSAID och/eller prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eller maximalt 10 mg/dag). I OL LI fasen fick alla patienter 24 mg/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 11.

Tabell 11 Fördelning av patienter avseende ålder och adalimumab doser som administrerades under OL LI fasen		
Åldersgrupp	Antal patienter vid baslinje n (%)	Minimum, median och maximal dos
4 till 7 år	31 (18,1)	10, 20 och 25 mg
8 till 12 år	71 (41,5)	20, 25 och 40 mg
13 till 17 år	69 (40,4)	25, 40 och 40 mg

Patienter som uppvisade ett pediatrikt ACR 30 svar vid vecka 16, kvalificerades till att randomisera in i den dubbelblinda (DB) fasen och fick antingen adalimumab 24 mg/m² upp till maximalt 40 mg, eller placebo varannan vecka under ytterligare 32 veckor eller tills sjukdomsförsämring inträffade. Kriterier för sjukdomsförsämring definierades som en försämring av $\geq 30\%$ från baslinjen hos ≥ 3 av de 6 kriterierna för pediatrikt 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 12 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/m² kroppsytarea (BSA) av adalimumab upp till maximalt 20 mg varannan

vecka som en singeldos via subkutan injektion under minst 24 veckor. Under studien så använde de flesta patienterna samtidigt MTX, ett fåtal rapporterade att de använde kortikosteroider eller NSAIDs.

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

Entesitrelaterad artrit

Säkerhet och effekt av adalimumab utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind studie hos 46 pediatriska patienter (6-17 år) med måttlig entesitrelaterad artrit. Patienter randomiserades till att antingen få 24 mg/m² 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 adalimumab-gruppen jämfört med -11,6% (median för procentuell förändring -50,0%) hos patienterna i placebogruppen. Förbättring i antalet aktiva leder med artrit bibehölls under den öppna perioden till och med vecka 156 för de 26 av 31 (84%) patienter i adalimumab-gruppen som stannade kvar i studien. Även om det inte var statistiskt signifikant, visade majoriteten av patienterna klinisk förbättring i sekundära endpoints såsom antalet entesititer, antalet ömma leder, antalet svullna leder, pediatrik ACR 50-svar och pediatrik ACR 70-svar.

Axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit (AS)

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

I den större AS-studien I med 315 patienter, visade resultaten en statistiskt signifikant förbättring av tecken och symtom på ankyloserande spondylit hos patienter behandlade med adalimumab jämfört med placebo. Ett signifikant svar sågs tidigast vid vecka 2 och bibehölls under 24 veckor (se tabell 13).

Tabell 13 Effektsvar i placebokontrollerad AS-Studie – Studie I minskning av tecken och symtom		
Svar	Placebo N=107	Adalimumab N=208
ASAS ^a 20		
Vecka 2	16%	42%***
Vecka 12	21%	58%***
Vecka 24	19%	51%***
ASAS 50		
Vecka 2	3%	16%***
Vecka 12	10%	38%***
Vecka 24	11%	35%***
ASAS 70		
Vecka 2	0%	7%**
Vecka 12	5%	23%***
Vecka 24	8%	24%***
BASDAI ^b 50		
Vecka 2	4%	20%***
Vecka 12	16%	45%***
Vecka 24	15%	42%***

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

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

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

Axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS

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

Nr-axSpA studie I

Adalimumab 40 mg varannan vecka utvärderades hos 185 patienter i nr-axSpA studie I, en randomiserad, 12 veckor dubbelblind, placebokontrollerad studie hos patienter med aktiv 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 aktiv nr-axSpA hos patienter behandlade med adalimumab jämfört med placebo (tabell 14).

Tabell 14 Effektsvar i placebokontrollerade nr-axSpA studie I		
Dubbelblind Svar vid vecka 12	Placebo N=94	Adalimumab N=91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS partiell remission	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS inaktiv sjukdom	4%	24%***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MRI sakroiliakaleder ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI ryggrad ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Assessments of SpondyloArthritis international Society

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d genomsnittlig ändring från baslinjen

^e n=91 placebo och n=87 adalimumab

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

^g n=73 placebo och n=70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n=84 placebo och adalimumab

^j n=82 placebo och n=85 adalimumab

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

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

Hämmande av inflammation

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

Livskvalitet och fysisk funktion

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

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

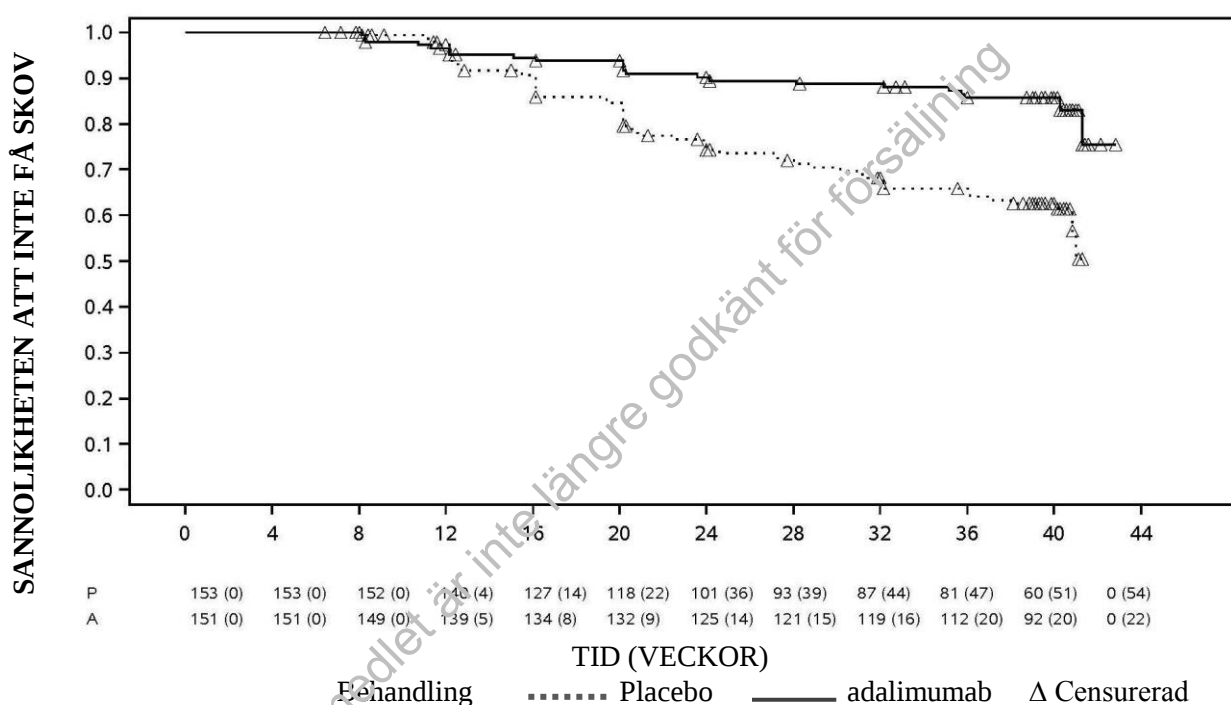
Nr-axSpA studie II

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

förhöjda hs-CRP-värden. Patienter som uppnådde bibehållen remission i minst 12 veckor (N=305) (ASDAS < 1,3 vid veckorna 16, 20, 24 och 28) under den öppna perioden randomiserades sedan för att få antingen fortsatt behandling med adalimumab 40 mg varannan vecka (N=152) eller placebo (N=153) under ytterligare 40 veckor i en dubbelblind, placebokontrollerad period (total studieduration var 68 veckor). Patienter som fick ett skov under den dubbelblinda perioden fick rescue-behandling adalimumab 40 mg varannan vecka i minst 12 veckor.

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

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



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

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

Vid vecka 68 uppvisade patienter som fått kontinuerlig Kromea-behandling statistiskt signifikanta förbättringar av tecken och symtom på aktiv nr-axSpA jämfört med patienter i utsättningsgruppen under den dubbelblinda perioden av studien (tabell 15).

Tabell 15 Effektsvar i placebokontrollerade perioden i nr-axSpA studie II		
Dubbelblind Svar vid vecka 68	Placebo N=153	Adalimumab N=152
ASAS ^{a,b} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a partiell remission	26,8%	42,1%**
ASDAS ^c inaktiv sjukdom	33,3%	57,2%***
Delvist skov ^d	64,1%	40,8%***

^a Assessment of SpondyloArthritis international Society

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

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

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

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

Psoriasisartrit

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

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

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

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

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

N/A ej tillämbart

ACR-resultaten i PsA-studie I var likvärdiga med och utan samtidig metotrexatbehandling.

ACR-svaren bibehölls i den öppna förlängningsstudien i upp till och med 136 veckor.

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

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

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

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

Psoriasis

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

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

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

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

I Psoriasis studie I och II var en primär endpoint andelen patienter som uppnådde ett PASI 75 svar från baslinje vid vecka 16 (se tabell 17 och 18).

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

^a Procent av patienter som uppnår PASI75 beräknades som en centrerad justerad frekvens

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

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

^a p < 0,001 adalimumab jämfört med placebo

^b p < 0,001 adalimumab jämfört med metotrexate

^c p < 0,01 adalimumab jämfört med placebo

^d p < 0,05 adalimumab jämfört med metotrexat

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

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

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

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

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

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

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

Psoriasis studie IV jämförde effekt och säkerhet av adalimumab jämfört med placebo hos 217 vuxna patienter med måttlig till svår nagelpsoriasis. Patienterna fick en startdos av 80 mg adalimumab följt av 40 mg varannan vecka (med start en vecka efter startdosen) eller placebo under 26 veckor följt av en öppen förlängningsstudie med adalimumab-behandling i ytterligare 26 veckor. För bedömning av graden av nagelpsoriasis användes Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) och Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (se tabell 19). 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 19 Ps studie IV Effektnesultat vid 16, 26 och 52 veckor					
Endpoint	Vecka 16 placebokontrollerad		Vecka 26 placebokontrollerad		Vecka 52 öppen förlängningsstudie
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg varannan vecka N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg varannan vecka N=109	Adalimumab 40 mg varannan vecka N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F utläkt/minimal och ≥ 2 -gradig förbättring (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuell skillnad i total fingernagel NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0.001, adalimumab vs. placebo

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

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 20 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.

Crohns sjukdom

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

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

Bibehållande av klinisk remission utvärderades i CD-studie III (CHARM). I CD-studie III fick 854 patienter öppen behandling med 80 mg vid vecka 0 och 40 mg vid vecka 2. Vid vecka 4 randomiserades patienterna till 40 mg varannan vecka, 40 mg varje vecka eller placebo med en total

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

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

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

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

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

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

Vid vecka 4 i CD-studie III hade 58% (499/854) av patienterna svarat kliniskt och utvärderades i den primära analysen. Av de som hade svarat kliniskt vid vecka 4 hade 48% tidigare exponerats för annan TNF-antagonist. 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 steroid-fri remission i ≥ 90 dagar ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Vecka 56	N=170	N=172	N=157
Klinisk remission	12%	36%*	41%*
Kliniskt svar (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patienter i steroidfri remission i ≥ 90 dagar ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

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

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

^a Av de som fick kortikosteroider vid baslinje

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

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

Livskvalitet

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

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

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 24. Diskontinuering av kortikosteroider eller immunomodulatorer presenteras i tabell 25.

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

* p-värde för standarddos jämfört med lågdos.

Tabell 25 Pediatrisk CD studie Diskontinuering av kortikosteroider eller immunomodulerare och fistelremission			
	Standarddos 40/20 mg varannan vecka	Lågdos 20/10 mg varannan vecka	P-värde¹
Diskontinuering kortikosteroider	N= 33	N=38	
Vecka 26	84,8%	65,8%	0,066
Vecka 52	69,7%	60,5%	0,420
Diskontinuering av immunomodulerare²	N=60	N=57	
Vecka 52	30,0%	29,8%	0,983
Fistelremission³	N=15	N=21	
Vecka 26	46,7%	38,1%	0,608
Vecka 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ p-värde för standarddos jämfört med lågdos.

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

³ definierad som stängning av alla fistlar som var öppna vid baslinjen under minst 2 efterföljande post-baslinje besök.

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

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

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

Ulcerös kolit

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

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

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

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

Resultat från hela populationen i studie UC-II visas i tabell 28.

Tabell 26 Svar, remission och mukosäläkning i studie UC-II (% av patienter)		
	Placebo	Adalimumab 40 mg varannan vecka
Vecka 52	N=246	N=248
Kliniskt svar	18%	30%*
Klinisk remission	9%	17%*
Mukosäläkning	15%	25%*
Steroidfri remission i ≥ 90 dagar ^a	6% (N=140)	13%* (N=150)
Vecka 8 och 52		
Bibehållet svar	12%	24%**
Bibehållen remission	4%	8%*
Bestående mukosäläkning	11%	19%*

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

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

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

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

^a Av dem som fick kortikosteroider vid baslinjen

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

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

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

Sjukhusinläggningsfrekvens

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

Livskvalitet

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

Uveit

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

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

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

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

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 29). Båda studierna demonstrerade en tidig och bibehållen effekt av adalimumab med avseende på frekvens av behandlingssvikt jämfört med placebo (se figur 2).

Tabell 27 Tid till behandlingssvikt i studierna UV I och UV II						
Analys behandling	N	Behandlingssvi kt N(%)	Tid till behandlingssvikt i median (månader)	HR^a	KI 95% för HR^a	P-värde^b
Tid till behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 i studie UV I						
Primär analys (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Tid till behandlingssvikt vid eller efter vecka 2 i studie UV II						
Primär analys (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

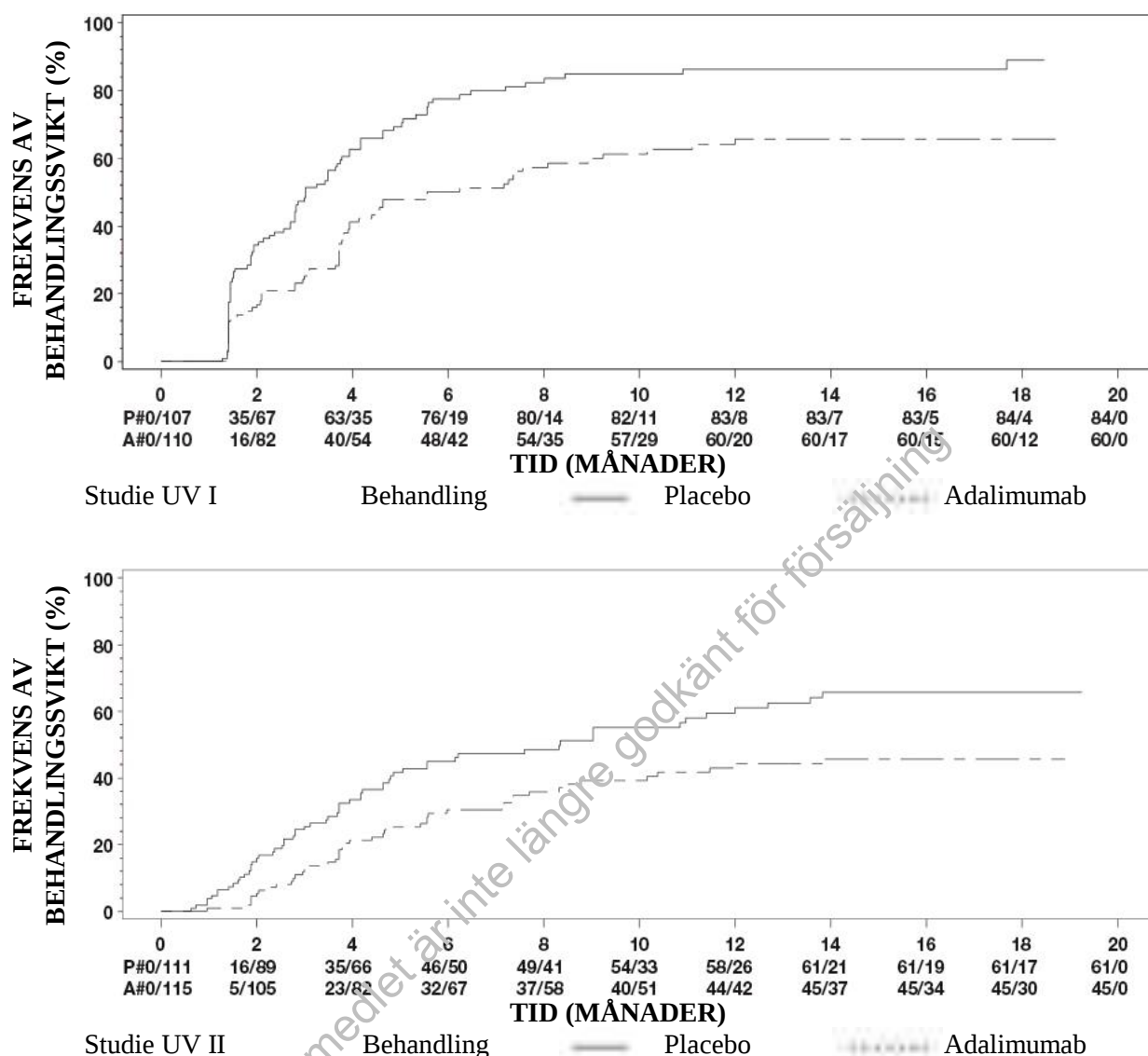
OBS: Behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I), eller vid eller efter vecka 2 (studie UV II) räknades som en incident. Bortfall på grund av andra skäl än behandlingssvikt censurerades vid tidpunkten då bortfallet skedde.

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

^b Dubbelsidigt P-värde från log rank test.

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

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



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

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

Av de 417 patienter som inkluderades i den icke-kontrollerade förlängningsstudien av studierna UV I och UV II, bedömdes 46 patienter som olämpliga (t.ex. hade utvecklat sekundära komplikationer till diabetesretinopati på grund av kataraktkirurgi eller vitrektomi) och exkluderades från den primära effektanalysen. Av de 371 resterande patienterna, nådde 276 utvärderade patienter 78 veckors öppen adalimumab-behandling. Baserat på observerade data, hade 222 (80,4%) 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 184 (66,7%) patienter hade en period med steroidfri lågaktiv sjukdom. BCVA förbättrades eller upprätthölls (< 5 bokstävers försämring) i 88,4% av ögonen vid vecka 78. Av de patienter som avbröt studien före vecka 78, avbröt 11% på grund av biverkningar och 5% 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.

Pediatrika patienter med uveit

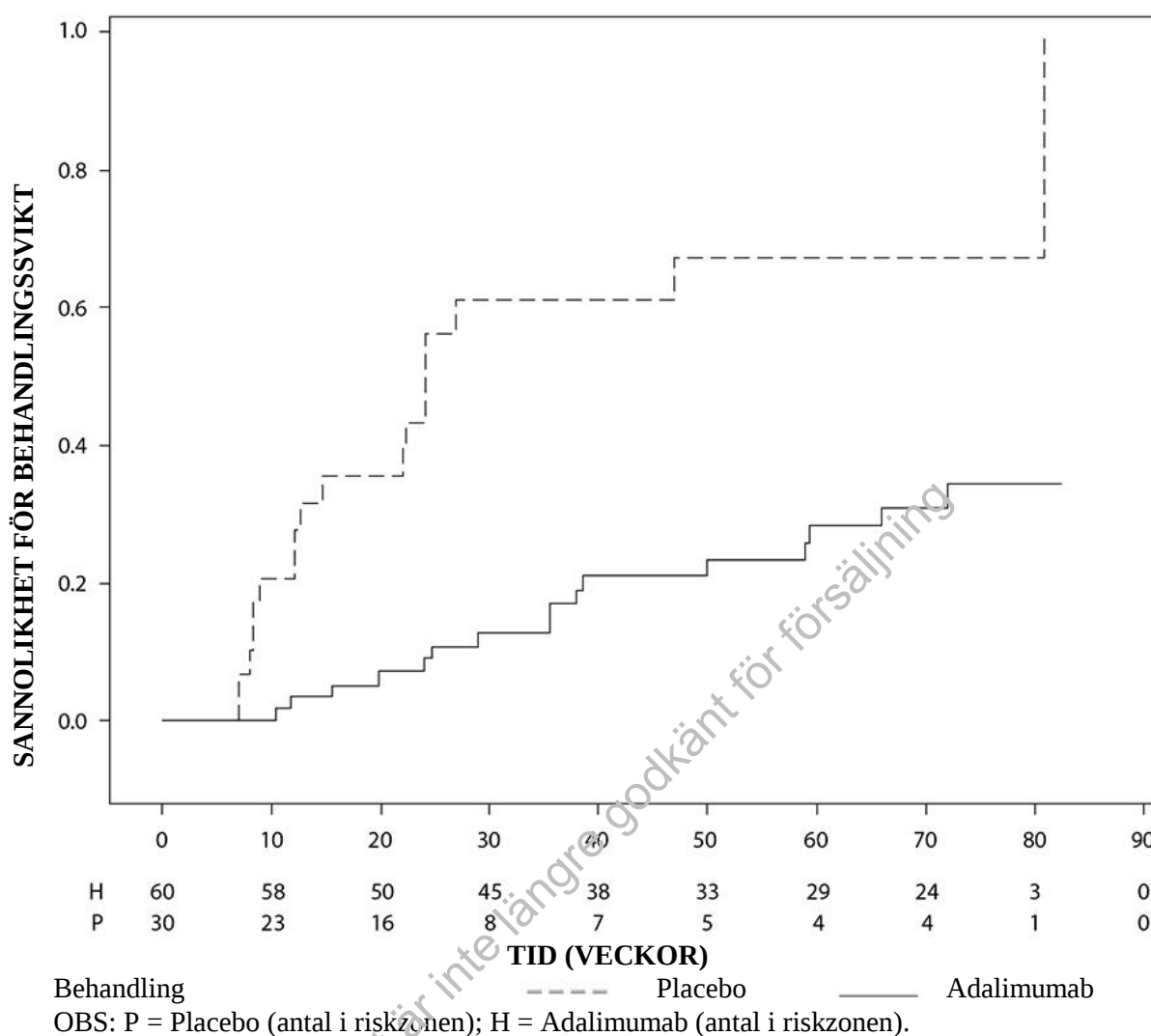
Adalimumab säkerhet och effekt utvärderades i en randomiserad, dubbelmaskerad, kontrollerad studie med 90 pediatrika patienter från 2 till < 18 års ålder med aktiv JIA-associerad icke-infektiös främre uveit och som inte svarat på minst 12 veckors behandling med metotrexat. Patienterna fick antingen placebo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

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

Kliniskt svar

Adalimumab fördröjde signifikant tiden till behandlingssvikt i jämförelse med placebo (se figur 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



Immunogenicitet

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

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för referensprodukten innehållande adalimumab för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för ulcerös kolit, information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption och distribution

Efter subkutan administrering av en singeldos på 40 mg var absorptionen och distributionen av adalimumab långsam och högsta serumkoncentrationen nåddes cirka 5 dagar efter administrering. Den genomsnittliga biotillgängligheten beräknat från tre studier efter administrering av 40 mg adalimumab var 64%. Efter administrering av intravenösa singeldoser i intervallet 0,25 till 10 mg/kg var

koncentrationerna dosberoende. Efter doser på 0,5 mg/kg (~40 mg) varierade clearance från 11 till 15 ml/timme, distributionsvolymen (V_{ss}) varierade mellan 5 till 6 liter och 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.

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

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

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

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

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

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

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). Medelvärdet ($\pm$ SD) för dalkoncentrationen av adalimumab i serum som uppnåddes vid vecka 4 var $15,7 \pm 6,6$ µg/ml för patienter ≥ 40 kg (160/80 mg) och $10,6 \pm 6,1$ µg/ml för patienter < 40 kg (80/40 mg).

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

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

Hos vuxna patienter med ulcerös kolit uppnåddes med en laddningsdos på 160 mg adalimumab vecka 0 följt av 80 mg adalimumab vecka 2 dalkoncentrationer av adalimumab på ungefär 12 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.

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 $\geq$ 40 kg med CD).

Exponerings-responsförhållande hos pediatrika patienter

Baserat på data från kliniska studier hos patienter med JIA (pJIA och ERA), fastställdes ett exponerings-respons samband mellan plasmakoncentrationer och PedACR 50 respons. Den uppenbara plasmakoncentrationen av adalimumab som ger halva den maximala sannolikheten 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 1300 RA-patienter visade en tendens till högre synbar clearance med ökande kroppsvikt. Efter justering för viktskillnader, verkade skillnader i kön och ålder ha minimal effekt på adalimumabs clearance. Serumnivåerna av fritt adalimumab (inte bundet till anti-adalimumab antikroppar, AAA) observerades vara lägre hos patienter med mätbara AAA.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Adalimumab har inte studerats hos denna patientpopulation.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfatdihydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Mannitol
Natriumklorid
Citronsyramonohydrat
Natriumcitrat
Polysorbat 80
Natriumhydroxid (för pH-justerings)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

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

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kromea 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

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

Förpackningstorlek på 2 eller 6 förfyllda sprutor med 2 eller 6 spritsuddar.

Kromea 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

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

Förpackningsstorlek på 2 eller 6 förfyllda injektionspennor med 2 eller 6 spritsuddar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningstyper att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Kromeya 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

EU/1/19/1357/002

EU/1/19/1357/004

Kromeya 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

EU/1/19/1357/003

EU/1/19/1357/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2 april 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Kromeya 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). Kromeya 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

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

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

Kromeya är indicerat för behandling av svår kronisk plackpsoriasis hos barn och ungdomar från 4 års ålder som inte har svarat på eller som är olämpliga för topikal behandling och ljusbehandling.

Pediatrika patienter med Crohns sjukdom

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

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

Pediatriiska patienter med uveit

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

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

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

Dosering

Pediatrik population

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit från 2 års ålder

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

Tabell 1. Kromeya-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.

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

Entesitrelaterad artrit

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

Tabell 2. Adalimumab dosering för patienter med entesitrelaterad artrit

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

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

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

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

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

Tabell 3. Kromeya-dosering för pediatrika patienter med plackpsoriasis

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

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

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

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

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

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

Pediatrika patienter med Crohns sjukdom

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

Tabell 4. Kromeya 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:	20 mg varannan vecka

Kroppsvikt	Induktionsdos	Underhållsdos med start vecka 4
	80 mg vecka 0 och 40 mg vecka 2	
≥ 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 doseringen till:

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

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

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

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

Pediatrika patienter med uveit

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

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

Tabell 5. Kromeya-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 Kromeya 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 Kromeya hos barn under 2 år för denna indikation.

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

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

Försämrad njur- och/eller leverfunktion

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

Administreringssätt

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

Kromeya finns tillgänglig i andra förpackningstyper.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

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

Infektioner

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

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

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

Allvarliga infektioner

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

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

Tuberkulos

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

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

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

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

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

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

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

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 Kromea-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 Kromea påbörjas. För

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

Bärare av HBV som behöver behandling med Kromea 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-reakivering. Hos patienter som utvecklar HBV-reakivering, ska behandling med Kromea avbrytas och effektiv antiviral behandling och lämplig ytterligare behandling påbörjas.

Neurologiska händelser

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

Allergiska reaktioner

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

Immunosuppression

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

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

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

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

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

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

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

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

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

Hematologiska reaktioner

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

Autoimmuna processer

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

Samtidig administrering av andra biologiska DMARDs eller TNF-antagonister

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

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

Kirurgi

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

Tunntarmsobstruktioner

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

Äldre

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

Pediatriisk population

Se Vaccinationer ovan.

Hjälpämnen med känd effekt

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Kombinationen av Kromea 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 Kromea.

Graviditet

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

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

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

Preklinisk data på fertilitetseffekter av adalimumab finns ej tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Kliniska studier i patienter som har Hidradenitis suppurativa i detta avsnitt är framförallt inkluderade för allmänhetens skull. Vänligen notera att Kromeya är vare sig avsett eller godkänd för behandling av Hidradenitis suppurativa.

Summering av säkerhetsprofilen

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

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

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

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

Dödliga och livshotande infektioner (inklusive sepsis, opportunistiska infektioner och Tbc), HBV-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-Johnson syndrom.

Pediatriisk population

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

Lista över biverkningar i tabellform

Följande lista med biverkningar är baserad på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenheter efter marknadsföring och visas i tabell 6 nedan, uppdelade i organklasser och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $\leq 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data). Inom varje frekvensgruppering redovisas biverkningar i fallande allvarlighetsgrad. Den högsta frekvensen som setts inom de olika indikationerna har inkluderats. En asterisk (*) syns i kolumnen för organklass om ytterligare information finns att hitta någon annanstans i avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8.

Tabell 6
Biverkningar

Organklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer*	Mycket vanliga	Luftvägsinfektioner (inklusive nedre och övre luftvägsinfektion, pneumoni, sinusit, faryngit, nasofaryngit och herpesviruspneumoni)
	Vanliga	Systemiska infektioner (inklusive sepsis, candida och influensa), intestinala infektioner (inklusive viral gastroenterit), hud och mjukdelsinfektion (inklusive paronyki, cellulit, impetigo, nekrotiserande fasciit och herpes zoster), öroninfektioner, orala infektioner (inklusive herpes simplex, oral herpes och tandinfektioner), infektioner i reproduktionsorganen (inklusive vulvovaginal mykotisk infektion), urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit), svampinfektioner, ledinfektioner
	Mindre vanliga	Neurologiska infektioner (inklusive viral meningit), opportunistiska infektioner och tuberkulos (inklusive koccidioidomykos, histoplasmos och mykobakterium avium komplex infektion), bakterieinfektion, ögoninfektion, divertikulit ¹⁾
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)*	Vanliga	Hudcancer exklusive melanom (inklusive basalcellcarcinom och skivepitelcancer), benign neoplasm
	Mindre vanliga	Lymfom**, solid organneoplasm (inklusive bröstcancer, lungneoplasm och tyroidea neoplasm), melanom**

Organklass	Frekvens	Biverkningar
	Sällsynt	Leukemi ¹⁾
	Ingen känd frekvens	Hepatospleniskt T-cell lymfom ¹⁾ , Merkel-cellscarcinom (neuroendokrin carcinom i huden) ¹⁾
Blodet och lymfsystemet*	Mycket vanliga	Leukopeni (inklusive neutropeni och agranulocytos), anemi
	Vanliga	Leukocytos, trombocytopeni
	Mindre vanliga	Idiopatisk trombocytopen purpura
	Sällsynta	Pancytopeni
Immunsystemet*	Vanliga	Hypersensitivitet, allergier (inklusive säsongallergi)
	Mindre vanliga	Sarkoidos ¹⁾ , Vaskulit
	Sällsynta	Anafylaxi ¹⁾
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Förhöjda lipider
	Vanliga	Hypokalemi, förhöjda urinsyror, avvikande natrium i blod, hypokalcemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering
Psykiska störningar	Vanliga	Humörsvängningar (inklusive depression), ångest, sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet*	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Parestesi (inklusive hypoastesi), migrän, nervrotskompression
	Mindre vanliga	Cerebrovaskulär olycka ¹⁾ , tremor, neuropati
	Sällsynta	Multipel skleros, demyeliniserande sjukdomar (t.ex. optisk neurit, Guillain-Barré syndrom) ¹⁾
Ögon	Vanliga	Synnedsättning, konjunktivit, blefarit, ögonsvullnad
	Mindre vanliga	Diplopi
Öron och balansorgan	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Dövhet, tinnitus
Hjärtat*	Vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Hjärtinfarkt ¹⁾ , arytm, kronisk hjärtsvikt

Organklass	Frekvens	Biverkningar
	Sällsynta	Hjärtstillestånd
Blodkärl	Vanliga	Hypertension, rodnad, hematom
	Mindre vanliga	Aortaaneurysm, vaskulär artärocklusion, tromboflebit
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum*	Vanliga	Astma, dyspné, hosta
	Mindre vanliga	Pulmonell embolism ¹⁾ , interstitiell lungsjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom, pneumonit, pleural effusion ¹⁾
	Sällsynta	Pulmonell fibros ¹⁾
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärta, illamående och kräkning
	Vanliga	Gastrointestinal blödning, dyspepsi, gastroesofageal reflux sjukdom, sicca syndrom
	Mindre vanliga	Pankreatit, dysfagi, ansiktsödem
	Sällsynta	Intestinal perforation ¹⁾
Lever och gallvägar*	Mycket vanliga	Förhöjda 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	Nattsvetteningar, ärr
	Sällsynta	Erytema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnson 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

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

Hidradenitis suppurativa

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

Uveit

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

Förklaring av utvalda biverkningar

Reaktioner på injektionsstället

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

Infektioner

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

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

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

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

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

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

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

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

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

Autoantikroppar

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

Lever och gallvägar

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

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

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

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

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

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

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

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

Över alla indikationer i kliniska prövningar var patienter med förhöjt ALT asymtomatiska och i de flesta fall var ökningarna övergående och upphörde med fortsatt behandling. Det finns dock rapporter

efter marknadsföring om leversvikt liksom mindre allvarliga leversviktigheter 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

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

Verkningsmekanism

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

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

Farmakodynamisk effekt

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

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

p-JIA-I

Säkerhet och effekt av adalimumab utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind, parallell- grupp-studie hos 171 barn (4–17 år gamla) med polyartikulär JIA. I den öppna, inledande fasen (OL LI, open-label lead in phase) blev patienterna stratifierade till två grupper, antingen MTX (metotrexat)-behandling eller inte MTX-behandling. Patienter som var i gruppen ”inte MTX-behandling” var antingen naiva till eller hade slutat använda MTX minst två veckor före administrering av studieläkemedel. Patienterna kvarstod på stabila doser med NSAID och/eller prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eller maximalt 10 mg/dag). I OL LI fasen fick alla patienter 24 mg/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 7.

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

Patienter som uppvisade ett pediatrikt ACR 30 respons vid vecka 16, kvalificerades till att randomiseras in i den dubbelblinda (DB) fasen och fick antingen Adalimumab 24 mg/m² upp till maximalt 40 mg, eller placebo varannan vecka under ytterligare 32 veckor eller tills sjukdomsförsämring inträffade. Kriterier för sjukdomsförsämring definierades som en försämring av $\geq 30\%$ från baslinjen hos ≥ 3 av de 6 kriterierna för pediatrik ACR respons, ≥ 2 aktiva leder, och förbättring av $> 30\%$ i inte fler än 1 av de 6 kriterierna. Efter 32 veckor eller vid sjukdomsförsämring kunde patienterna enrulleras in till den öppna förlängningsfasen.

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

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

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

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

p-JIA II

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

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

Entesitrelaterad artrit

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

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

Vuxna med reumatoid artrit

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

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

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

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

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

RA-studie V utvärderade 799 metotrexat-naiva, vuxna patienter med måttlig till högaktiv tidig reumatoid artrit (genomsnittlig sjukdomsperiod mindre än 9 månader). Denna studie utvärderade effekten av behandling med adalimumab 40 mg varannan vecka kombinerat med metotrexat, adalimumab 40 mg varannan vecka som monoterapi, respektive metotrexat som monoterapi, under 104 veckor för att reducera tecken och symtom på reumatoid artrit samt utvecklingstakten av ledskada.

Efter avslut av de första 104 veckorna antogs 497 patienter till en öppen förlängningsstudie där 40 mg adalimumab administrerades varannan vecka i upp till 10 år.

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

endpunkten 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 9.

Tabell 9 ACR-svar i placebo-kontrollerade studier (% av patienter)						
Svar	RA-studie I ^{a**}		RA-studie II ^{a**}		RA-studie III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n=60	adalimumab ^b / MTX ^c n=63	Placebo n=110	adalimumab ^b n=113	Placebo/ MTX ^c n=200	adalimumab ^b / MTX ^c n=207
ACR 20						
6 månader	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 månader	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 månader	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 månader	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 månader	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 månader	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

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

^b 40 mg adalimumab administrerat varannan vecka

^c MTX = Metotrexat

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

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

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

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

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

I RA-studie V ledde kombinationsbehandling med adalimumab och metotrexat, till patienter med tidig reumatoid artrit som var metotrexat-naiva, till snabbare och signifikant högre ACR-svar än metotrexat eller adalimumab i monoterapi vid vecka 52 och svaren kvarstod vid vecka 104 (se tabell 10).

Tabell 10
ACR-svar i RA-studie V
(% av patienter)

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

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

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

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

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

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

Radiografisk behandlingseffekt

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

I den öppna förlängningen av RA-studie III, upprätthålls minskningen i progressionshastigheten av strukturell förstörelse under 8-10 år i en subgrupp av patienterna. Vid 8 år så hade 81 av 207 patienter som från början behandlades med 40 mg adalimumab varannan vecka utvärderats radiografiskt. Av

dess 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 11 Genomsnittlig radiografisk förändring över 12 månader i RA-studie III				
	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg varannan vecka	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (95% konfidens intervall ^b)	p-värde
Total Sharp Score	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Erosion score	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
JSN ^d score	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotrexat

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

^c Baserat på rank analys

^d Joint Space Narrowing

I RA-studie V bedömdes den strukturella ledskadan radiografiskt och uttrycktes som förändring i modifierad Total Sharp Score (se tabell 12).

Tabell 12 Genomsnittlig radiografisk förändring vid vecka 52 i RA-studie V						
	MTX n=257 (95% konfidensintervall)	Adalimumab n=274 (95% konfidensintervall)	Adalimumab/MTX n=268 (95% konfidensintervall)	p- värde ^a	p- värde ^b	p- värde ^c
Total Sharp Score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosion Score	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN Score	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

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

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

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

Livskvalitet och fysisk funktion

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

I RA-studie III, hos de 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.

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 13 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 (definierat som förvärrande av PGA med åtminstone 2 grader). Patienterna återinsattes sedan på adalimumab 0,8 mg/kg varannan vecka i ytterligare 16 veckor och effektresultaten var liknande den tidigare dubbelblindade perioden; PASI 75-svar på 78,9% (15 av 19 patienter) och PGA ”utläkt” eller ”minimal” på 52,6% (10 av 19 patienter).

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

Vuxna patienter med plackpsoriasis

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 Psoriasis studie I och II hade 73% tidigare fått systembehandling eller ljusbehandling. Adalimumabs säkerhet och effekt studerades även hos vuxna patienter med måttlig till svår kronisk plackpsoriasis med samtidig hand- eller fotpsoriasis som var aktuella för systemisk behandling i en randomiserad dubbelblind studie (Psoriasis studie III).

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

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

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

I Psoriasis studie I och II var en primär endpoint andelen patienter som uppnådde ett PASI 75 svar från baslinje vid vecka 16 (se tabell 14 och 15).

Tabell 14 Ps Studie I (REVEAL) Effektnresultat vid 16 veckor		
	Placebo N=398 n (%)	Adalimumab 40 mg varannan vecka N=814 n (%)
≥ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: Utläkt/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Procent av patienter som uppnår PASI75 beräknades som en centrerad justerad frekvens

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

Tabell 15 Ps studie II (CHAMPION) effektnresultat vid 16 veckor			
	Placebo N=53 n (%)	MTX N=114 n (%)	Adalimumab 40 mg varannan vecka N=108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: Utläkt/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a p < 0,001 adalimumab jämfört med placebo

^b p < 0,001 adalimumab jämfört med methotrexate

^c p < 0,01 adalimumab jämfört med placebo

^d p < 0,05 adalimumab jämfört med metotrexat

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

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

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

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

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

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

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

Psoriasis studie IV jämförde effekt och säkerhet av adalimumab jämfört med placebo hos 217 vuxna patienter med måttlig till svår nagelpsoriasis. Patienterna fick en startdos av 80 mg adalimumab följt av 40 mg varannan vecka (med start en vecka efter startdosen) eller placebo under 26 veckor följt av en öppen förlängningsstudie med adalimumab-behandling i ytterligare 26 veckor. För bedömning av graden av nagelpsoriasis användes Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) och Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (se tabell 16). 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 16 Ps studie IV Effektnresultat vid 16, 26 och 52 veckor					
Endpoint	Vecka 16 Placebokontrollerad		Vecka 26 Placebokontrollerad		Vecka 52 Öppen förlängningsstudie
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg varannan vecka N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg varannan vecka N=109	Adalimumab 40 mg varannan vecka N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F utläkt/minimal och ≥2-gradig förbättring (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuell skillnad i total fingernagel NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0.001, adalimumab vs. placebo

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

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 immunsmodulator) 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 17.

Tabell 17 Underhållsbehandling		
Patient vikt	Lågdos	Standard dos
< 40 kg	10 mg varannan vecka	20 mg varannan vecka
≥ 40 kg	20 mg varannan vecka	40 mg varannan vecka

Effektresultat

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

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

Tabell 18 Pediatrisk CD studie PCDAI Klinisk remission och svar			
	Standarddos 40/20 mg varannan vecka N = 93	Lågdos 20/10 mg varannan vecka N = 95	P-värde*
Vecka 26			
Klinisk remission	38,7%	28,4%	0,075
Kliniskt svar	59,1%	48,4%	0,073
Vecka 52			
Klinisk remission	33,3%	23,2%	0,100
Kliniskt svar	41,9%	28,4%	0,038

* p-värde för standarddos vs med lågdos.

Tabell 19 Pediatrisk CD studie Diskontinuering av kortikosteroider eller immunomodulatorer och fistelremission			
	Standarddos 40/20 mg varannan vecka N= 33	Lågdos 20/10 mg varannan vecka N=38	P-värde¹
Diskontinuering kortikosteroider			
Vecka 26	84,8%	65,8%	0,066
Vecka 52	69,7%	60,5%	0,420
Diskontinuering av immunomodulatorer²	N=60	N=57	
Vecka 52	30,0%	29,8%	0,983
Fistelremission³	N=15	N=21	
Vecka 26	46,7%	38,1%	0,608
Vecka 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ p-värde för standarddos jämfört med lågdos.

² Immunosupprimerande behandling kunde endast avbrytas vid eller efter vecka 26 av 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-baslinje besök.

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

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

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

Crohns sjukdom hos vuxna

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

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

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

CD studie I och CD studie II induktion av remission och behandlingssvar visas i tabell 20.

Tabell 20 Induktion av klinisk remission och svar (% av patienter)					
	CD studie I: Infliximab naiva patienter			CD studie II: Infliximab erfarna patienter	
	Placebo N=74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Adalimumab 160/80 mg N=159
Vecka 4					
Klinisk remission	12%	24%	36%*	7%	21%*
Kliniskt svar (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

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

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

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

Vid vecka 4 i CD studie III, hade 58% (499/854) av patienterna svarat kliniskt och utvärderades i den primära analysen. Av de som svarade kliniskt vid vecka 4 hade 48% tidigare exponerats för annan TNF-antagonist. Längden på remission och behandlingssvar visas i tabell 21. Kliniska remissionsresultat kvarstod relativt konstant oberoende av tidigare TNF-antagonistexponering.

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

Tabell 21 Längden på klinisk remission och svar (% av patienter)			
	Placebo	40 mg Adalimumab varannan vecka	40 mg Adalimumab varje vecka
Vecka 26	N=170	N=172	N=157
Klinisk remission	17%	40%*	47%*
Kliniskt svar (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patienter i steroid-fri remission i ≥90 dagar ^{aa}	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Vecka 56	N=170	N=172	N=157
Klinisk remission	12%	36%*	41%*
Kliniskt svar (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patienter i steroid-fri remission i ≥90 dagar ^{aa}	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

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

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

^a Av dem som får kortikosteroider vid baslinjen

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

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

Livskvalitet

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

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 baslinjedosa av metotrexat.

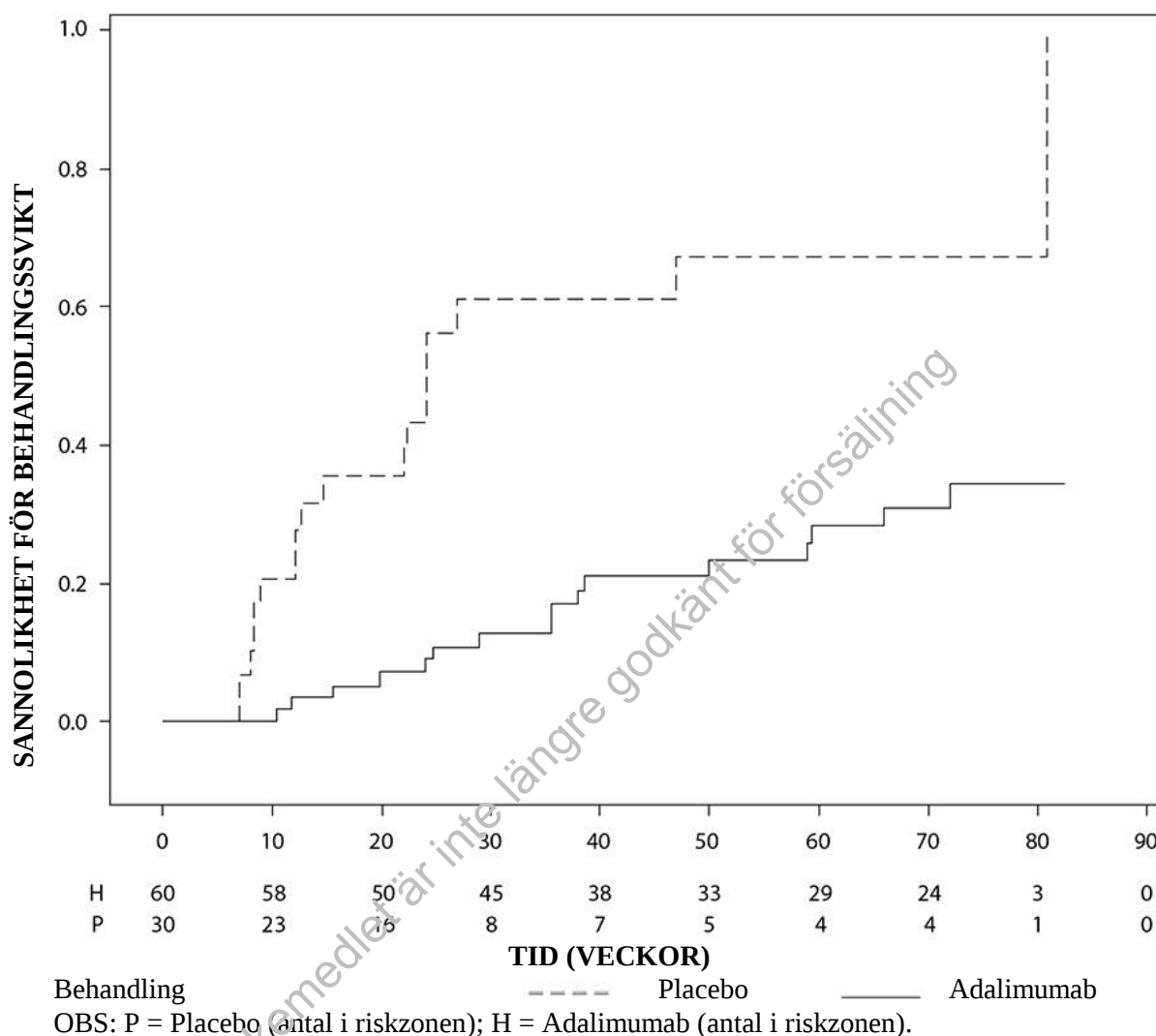
Den primära endpointen var ”tid till behandlingssvikt”. Kriterierna för behandlingssvikt var försämring eller fortsatt oförbättrad okulär inflammation, delvis förbättring med utveckling av bibehållen okulär komorbiditet eller försämring av okulär komorbiditet, ej tillåten användning av samtidig medicinering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

Kliniskt svar

Adalimumab fördröjde signifikant tiden till behandlingssvikt i jämförelse med placebo (se figur 1, P < 0,0001 från log rank test). Mediantiden till behandlingssvikt var 24,1 veckor för patienter som behandlades med placebo, medan mediantiden till behandlingssvikt för patienter som behandlades

med adalimumab inte gick att fastställa eftersom mindre än hälften av dessa patienter 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 1: Kaplan-Meier-kurvor som summerar tid till behandlingssvikt i studien på pediatrik uveit



Uveit hos vuxna

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

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

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

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

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

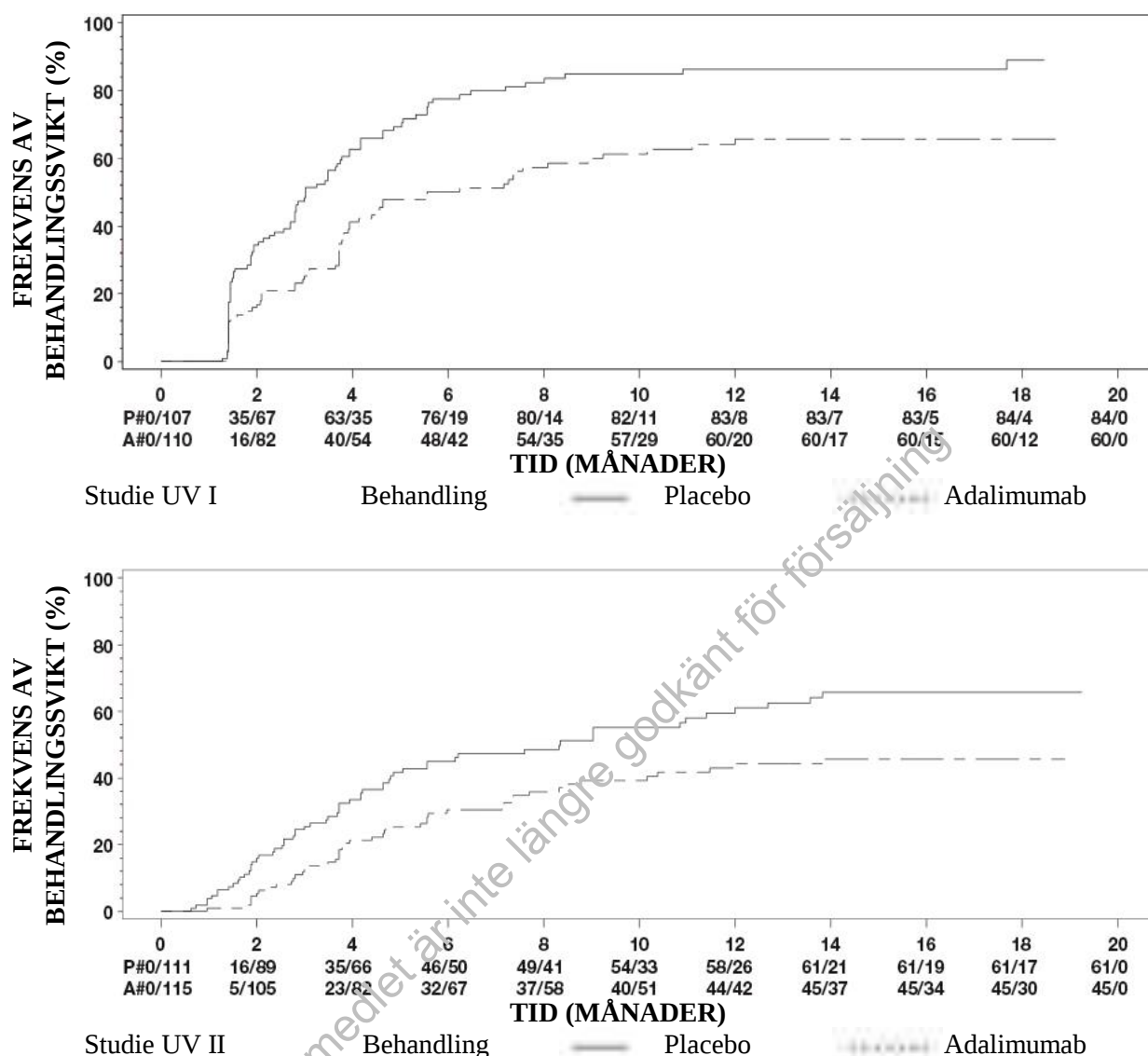
OBS: Behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I), eller vid eller efter vecka 2 (studie UV II) räknades som en incident. Bortfall på grund av andra skäl än behandlingssvikt censurerades vid tidpunkten då bortfallet skedde.

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

^b Dubbelsidigt P-värde från log rank test.

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

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



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

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

Av de 417 patienter som inkluderades i den icke-kontrollerade förlängningsstudien av studierna UV I och UV II, bedömdes 46 patienter som olämpliga (t.ex. hade utvecklat sekundära komplikationer till diabetesretinopati på grund av kataraktkirurgi eller vitrektomi) och exkluderades från den primära effektanalysen. Av de 371 resterande patienterna, nådde 276 utvärderade patienter 78 veckors öppen adalimumab-behandling. Baserat på observerade data, hade 222 (80,4%) 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 184 (66,7%) patienter hade en period med steroidfri lågaktiv sjukdom. BCVA förbättrades eller upprätthölls (< 5 bokstävers försämring) i 88,4% av ögonen vid vecka 78. Av de patienter som avbröt studien före vecka 78, avbröt 11% på grund av biverkningar och 5% på grund av otillräckligt svar på adalimumab-behandlingen.

Livskvalitet

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

Immunogenicitet

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

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller adalimumab för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för ulcerös kolit, information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption och distribution

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

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

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

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

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

För patienter som stod kvar på sin randomiseringsbehandling var dal-medelvärdet ($\pm$ SD) för adalimumab vid vecka 52 $9,5 \pm 5,6$ µg/ml för standarddosgruppen och $3,5 \pm 2,2$ µg/ml för lågdosgruppen. Dalkoncentrationernas medelvärde bibehölls hos patienter som fortsatte med

adalimumab-behandling varannan vecka under 52 veckor. För patienter som hade doseskalerat från varannan vecka till varje vecka, var medel serumkoncentrationer ($\pm$ SD) av adalimumab vid vecka 52; $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, varje vecka) och $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, varje vecka).

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

Exponerings-responsförhållande hos pediatrika patienter

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

Exponerings-responsförhållanden mellan koncentrationen av adalimumab och effekt hos pediatrika patienter med svår kronisk plackpsoriasis fastställdes för PASI 75 respektive PGA "utläkt" eller "minimal". PASI 75 och PGA "utläkt" eller "minimal" ökade med ökande koncentrationer av adalimumab, båda med en liknande EC50 på cirka 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI 0,4-7,6 respektive 1,9-10,5).

Vuxna

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

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

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

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

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

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).

Eliminering

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

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Adalimumab har inte studerats hos denna patientpopulation.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfatdihydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Mannitol
Natriumklorid
Citronsyramonohydrat
Natriumcitrat
Polysorbat 80
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Kromeya 40 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning för pediatrik användning kan förvaras vid temperaturer upp till högst 25 °C under en period av upp till 14 dagar. Injektionsflaskan måste skyddas mot ljus och kasseras om den inte används inom 14-dagarsperioden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kromea 40 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning för pediatrik användning i injektionsflaska för engångsbruk

0,8 ml lösning i injektionsflaska (typ I glas med en gummipropp (syntetiskt gummi) och aluminiumlock.

Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska, 1 steril injektionsspruta, 1 steril nål, 1 adapter för injektionsflaska och 2 spritsuddar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1357/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2 april 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

Merck Serono S.A.
Succursale de Corsier-sur-Vevey
Chemin du Fenil
Zone Industrielle B
1804 Corsier-sur-Vevey
Schweiz

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Österrike

Merck Serono S.p.a.
Via delle Magnolie 15
Loc. frazione Zona Industriale
70026 - Modugno (BA)
Italien

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**

Patientkortet (vuxna och barn) innehåller följande nyckelelement:

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

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

Kromeya 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
adalimumab

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, mannitol, natriumklorid, citronsyramonohydrat, natriumcitrat, polysorbat 80, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

2 förfyllda sprutor med 2 spritsuddar

6 förfyllda sprutor med 6 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

Endast för engångsbruk.

Öppnas här

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Läs bipacksedel för alternativa förvaringsanvisningar.
Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1357/001

13. BATCHNUMMER

Lot

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

Kromeya 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**SPRUTA/ETIKETT****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Kromea 40 mg injektion
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,8 ml

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

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

Kromeya 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
adalimumab

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, mannitol, natriumklorid, citronsyramonohydrat, natriumcitrat, polysorbat 80, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

2 förfyllda injektionspennor med 2 spritsuddar

6 förfyllda injektionspennor med 6 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

Endast för engångsbruk.

Öppnas här

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

8. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Läs bipacksedel för alternativa förvaringsanvisningar.

Förvara den förfyllda injektionsspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/19/1357/002
EU/1/19/1357/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION PUNKTSKRIFT

Kromeya 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGVÄG

Kromea 40 mg injektion
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,8 ml

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

En 0,8 ml injektionsflaska innehåller 40 mg adalimumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena: natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, mannitol, natriumklorid, citronsyramonohydrat, natriumcitrat, polysorbat 80, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

1 steril injektionsspruta

1 steril nål

1 adapter till injektionsflaska

2 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning

Varje artikel är endast för engångsbruk

Öppnas här

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1357/003
EU/1/19/1357/005

13. BATCH NUMMER

Lot

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

Kromeya 40 mg/0,8 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKAN

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Kromea 40 mg/0,8 ml injektion
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,8 ml = 40 mg

6. ÖVRIGT

Endast för engångsbruk

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till patienten

Kromeya 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta adalimumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Läkaren kommer även ge dig ett patientkort, som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om före Kromeya ges till dig och under behandling med Kromeya. Behåll detta patientkort under behandlingen och i fyra månader efter din (eller ditt barns) sista injektion.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Kromeya är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Kromeya
3. Hur du använder Kromeya
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Kromeya ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

1. Vad Kromeya är och vad det används för

Kromeya innehåller den aktiva substansen adalimumab, ett läkemedel som påverkar kroppens immunförsvar.

Kromeya är avsett för behandling av följande inflammatoriska sjukdomar:

- reumatoid artrit (ledgångsreumatism),
- polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (barnreumatisk ledsjukdom),
- entesitrelaterad artrit (muskel-, senfästes- och ledinflammation),
- ankyloserande spondylit (reumatisk sjukdom med inflammation i ryggradens leder),
- axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit (reumatisk sjukdom med inflammation i axeln),
- psoriasisartrit,
- psoriasis,
- Crohns sjukdom (inflammation i tarmen),
- ulcerös kolit (inflammation i tjocktarmen) och
- icke-infektiös uveit (uveit utan infektion, inflammation i ögat)

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

Målet för adalimumab är ett annat protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNF α), som finns i förhöjda nivåer vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan. Genom att binda till TNF α , blockerar Kromeya dess effekt och minskar inflammationen vid dessa sjukdomar.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Kromeya 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 Kromeya för att behandla din reumatoid artrit.

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

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

Kromeya används vanligen tillsammans med metotrexat, om läkaren anser att metotrexat är olämpligt kan Kromeya 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.

Kromeya används för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos barn och ungdomar 2 – 17 år och entesitrelaterad artrit hos barn och ungdomar 6 – 17 år. Patienten kan först få andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt bra så kommer patienten att få Kromeya för att behandla sin polyartikulära juvenila idiopatiska artrit eller entesitrelaterad artrit.

Ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit

Ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit är inflammatoriska sjukdomar i ryggraden.

Kromeya används för att behandla dessa sjukdomar hos vuxna. Om du har ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit så kommer du först att få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt bra så kommer du att få Kromeya för att minska tecken och symtom på din sjukdom.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit är en inflammatorisk ledsjukdom som beror på sjukdomen psoriasis.

Kromeya används för att behandla psoriasisartrit hos vuxna. Kromeya 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.

Kromeya används för att behandla måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna. Kromeya används också för att behandla svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar 4 – 17 år där behandling direkt på huden och UV-ljusbehandling inte har fungerat eller inte är lämpligt.

Crohns sjukdom hos vuxna och barn

Crohns sjukdom är en inflammatorisk tarmsjukdom.

Kromeya används för att behandla Crohns sjukdom hos vuxna och barn 6 – 17 år. Om du har Crohns sjukdom kommer du först att få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt kommer du att få Kromeya för att minska tecken och symtom på din Crohns sjukdom.

Ulcerös kolit

Ulcerös kolit är en inflammatorisk tarmsjukdom.

Kromeya används för att behandla ulcerös kolit hos vuxna. Om du har ulcerös kolit kommer du först att få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt bra så kommer du att få Kromeya för att minska tecken och symtom från din sjukdom.

Uveit utan infektion hos vuxna och barn

Uveit är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat. Inflammationen kan leda till försämrad syn och/eller förekomst av floaters i ögat (svarta prickar eller stripiga linjer som rör sig över synfältet). Kromeya fungerar genom att minska denna inflammation.

Kromeya används för att behandla

- vuxna med uveit utan infektion där inflammationen påverkar bakre delen av ögat,
- barn från 2 års ålder med kronisk uveit utan infektion där inflammationen påverkar främre delen av ögat.

2. Vad du behöver veta innan du använder Kromeya

Använd inte Kromeya

- Om du är allergisk mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du har en allvarlig infektion, inklusive tuberkulos, sepsis (blodförgiftning) eller andra opportunistiska infektioner (ovanliga infektioner som kan uppstå vid nedsatt immunförsvar). Det är viktigt att du talar om för läkaren om du har symtom på infektioner, t.ex. feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem (se ”Varningar och försiktighet”).
- Om du har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att berätta för läkaren om du har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma (se ”Varningar och försiktighet”).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Kromeya.

Allergisk reaktion

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

Infektion

- Om du har någon infektion, inklusive kroniska infektioner eller lokala infektioner (t.ex. bensår) rådgör med läkaren innan du börjar med Kromea. Om du är osäker, kontakta läkaren.
- Du kanske lättare får infektioner när du behandlas med Kromea. Denna risk kan öka ifall du har nedsatt lungfunktion. Dessa infektioner kan vara allvarigare och inkludera tuberkulos, infektioner orsakade av virus, svamp, parasiter eller bakterier, eller andra ovanliga smittämnen och sepsis (blodförgiftning). I sällsynta fall kan dessa infektioner bli livshotande. Det är viktigt att berätta för läkaren om du får symtom såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär. Läkaren kan råda dig att tillfälligt sluta använda Kromea.

Tuberkulos

- Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med adalimumab, kommer läkaren att undersöka dig för tecken och symtom på tuberkulos innan behandling med Kromea påbörjas. Denna inkluderar en omfattande sjukdomshistoria och screeningundersökningar (t.ex. lungröntgen och en tuberkulintest). Utförandet och resultaten av dessa tester ska anges på ditt patientkort. Det är mycket viktigt att du berättar för läkaren om du någonsin har haft tuberkulos, eller om du har varit i nära kontakt med någon som har haft tuberkulos. Tuberkulos kan utvecklas under behandling även om du har fått förebyggande behandling mot tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktnedgång, apati, lätt feber), eller om någon annan infektion uppkommer under eller efter behandlingen, måste du genast berätta detta för läkaren.

Resa/återkommande infektion

- Tala om för läkaren ifall du har bott eller rest i regioner där svampinfektioner såsom histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos är vanliga.
- Tala om för läkaren om du tidigare har haft problem med återkommande infektioner eller andra åkommor som ökar risken för infektioner.

Hepatit B-virus

- Tala om för läkaren ifall du är bärare av hepatit B virus (HBV), ifall du har en aktiv HBV-infektion eller om du tror att du löper risk att få HBV. Läkaren bör testa dig för Hepatit B. Adalimumab kan reaktivera HBV-infektion hos personer som är bärare av detta virus. I vissa sällsynta fall, speciellt ifall du tar andra läkemedel som hämmar immunsystemet kan reaktivering av HBV-infektion vara livshotande.

Ålder över 65 år

- Om du är över 65 år kan du vara mer känslig för infektioner då du använder Kromea. Du och läkaren ska vara särskilt uppmärksamma på tecken på infektion då du behandlas med Kromea. Det är viktigt att tala om för läkaren om du får symtom på infektion, såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär.

Operation eller tandingrepp

- Om du snart ska genomgå en operation eller ett tandingrepp, informera läkaren om att du tar Kromea. Läkaren kan råda dig att tillfälligt sluta använda Kromea.

Demylinerande sjukdom

- Om du har eller utvecklar en demylinerande sjukdom (en sjukdom som påverkar det skyddande skiktet runt nerverna, såsom multipel skleros), kommer läkaren att göra en bedömning om du kan få eller ska fortsätta behandlas med Kromea. Berätta omedelbart för läkaren om du får symtom såsom ändringar i synen, svaghet i armar eller ben, eller domningar eller stickningar någonstans på kroppen.

Vaccin

- Vissa vacciner innehåller levande men försvagade bakterier eller virus och ska inte ges under behandling med Kromea eftersom det kan orsaka infektioner. Kontrollera med läkaren innan du vaccineras. Det rekommenderas att barn, om möjligt, får alla vaccin som de ska ha enligt riktlinjerna för deras ålder, innan behandlingen med Kromea påbörjas. Om du behandlas med Kromea under en graviditet, så kan ditt nyfödda barn ha en ökad risk för att få en infektion i upp till cirka fem månader efter den sista dosen du fick under graviditeten. Det är viktigt att du berättar för barnläkaren och annan sjukvårdspersonal om att du använt Kromea under din graviditet så att de kan bestämma när ditt nyfödda barn ska vaccineras.

Hjärtsvikt

- Det är viktigt att berätta för läkaren om du har haft eller har en allvarlig hjärtåkomma. Om du har mild hjärtsvikt och behandlas med Kromea så måste dina hjärtproblem övervakas noggrant av läkaren. Om du utvecklar nya symtom eller om dina symtom på hjärtsvikt förvärras (t.ex. andfåddhet eller svullna fötter), måste du kontakta läkaren omedelbart.

Feber, blåmärken, blödningar eller blekhet

- Hos vissa patienter klarar inte kroppen att tillverka tillräckligt antal blodceller som bekämpar infektioner eller stoppar blödningar. Om du får feber som inte går ner, får blåmärken eller blöder lätt eller ser mycket blek ut bör du omedelbart ringa läkaren. Läkaren kan då besluta att behandlingen ska avbrytas.

Cancer

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

- I sällsynta fall kan behandling med Kromea ge ett lupusliknande syndrom. Kontakta läkaren om symtom som ihållande oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet uppstår.

Barn och ungdomar

- Vaccinationer: om möjligt så ska ditt barn ha fått alla vaccinationer innan Kromea börjar användas.
- Ge inte Kromea till barn under 2 år med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit.
- Använd inte 40 mg förfylld spruta eller 40 mg förfylld injektionspenna om andra doser än 40 mg rekommenderas.

Andra läkemedel och Kromea

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

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

Du ska inte använda Kromea tillsammans med läkemedel som innehåller de aktiva substanserna anakinra eller abatacept på grund av den ökade risken för allvarliga infektioner. Kombinationen av adalimumab liksom andra TNF-antagonister och anakinra eller abatacept rekommenderas inte eftersom det kan öka risken för infektioner, inklusive allvarliga infektioner och andra eventuella farmakologiska interaktioner. Om du har frågor kontakta läkaren.

Graviditet och amning

Om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Du rekommenderas att undvika att bli gravid och måste använda adekvat preventivmetod när du använder Kromea och i minst 5 månader efter den sista injektionen med Kromea. Om du blir gravid, kontakta läkare.

Kromea 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.

Kromea kan användas under amning.

Om du får Kromea under din graviditet, så kan ditt nyfödda barn ha en ökad risk för att få en infektion. Det är viktigt att du berättar för barnläkaren och annan sjukvårdspersonal om att du använde adalimumabo under din graviditet innan ditt nyfödda barn ska vaccineras. (För mer information se avsnittet Vaccin).

Körförmåga och användning av maskiner

Kromea 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 Kromea används.

Kromea innehåller natrium

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

3. Hur du använder Kromeya

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

Kromeya injiceras under huden (subkutan användning). Patienter som behöver en lägre dos än 40 mg bör använda förpackningstypen Kromeya 40 mg injektionsflaska.

De rekommenderade doserna av Kromeya för varje godkänt användningsområde visas i tabellen nedan.

Reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit,		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Observera
Vuxna	40 mg varannan vecka	Vid reumatoid artrit används metotrexat tillsammans med Kromeya. Om läkaren beslutar att metotrexat inte är lämpligt kan Kromeya användas ensamt. Om du har reumatoid artrit och du inte får metotrexat tillsammans med Kromeya så kan läkaren besluta att ge dig 40 mg adalimumab varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Observera
Barn, ungdomar och vuxna från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Ej tillämbart
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger från 10 kg upp till 30 kg	20 mg varannan vecka	Ej tillämbart

Entesitrelaterad artrit		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Observera

Barn, ungdomar och vuxna från 6 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Ej tillämbart
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger från 15 kg upp till 30 kg	20 mg varannan vecka.	Ej tillämbart

Plackpsoriasis		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Observera
Vuxna	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 Kromea så länge som läkaren ordinerar detta.	Om denna dos inte fungerar tillräckligt bra kan läkaren öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar 4–17 år som väger 30 kg eller mer	Startdos på 40 mg, följt av 40 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Ej tillämbart
Barn och ungdomar 4–17 år som väger från 15 kg upp till 30 kg	Startdos på 20 mg, följt av 20 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.	Ej tillämbart

Crohns sjukdom		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Observera
Barn, ungdomar och vuxna från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer	Startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs, kan läkaren ge dig en startdos på 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd), följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Om denna dos inte fungerar tillräckligt bra kan läkaren öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg	Startdos på 40 mg följt av 20 mg två veckor senare.	Om denna dos inte fungerar tillräckligt bra kan läkaren öka doseringen till 20 mg varje

	Om ett snabbare svar krävs så kan läkaren förskriva en startdos av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka	vecka.
--	---	--------

Ulcerös kolit		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Observera
Vuxna	Startdos 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller som två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd), följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Om denna dos inte fungerar tillräckligt bra kan läkaren öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Uveit utan infektion		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Observera
Vuxna	Startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen. Du ska fortsätta injicera Kromeya så länge som läkaren ordinerar detta.	Kortikosteroider, eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet kan fortsätta att tas under behandling med Kromeya. Kromeya kan även ges ensamt.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger mindre än 30 kg	20 mg varannan vecka	Läkaren kan ordinera en startdos på 40 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen. Kromeya rekommenderas att användas tillsammans med metotrexat
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Läkaren kan också ordinera en startdos på 80 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen. Kromeya rekommenderas att användas tillsammans med metotrexat.

Hur Kromeya ges

Kromeya ges via en injektion under huden (via subkutan injektion).

Detaljerade instruktioner om hur Kromea injiceras finns i avsnitt 7 ”Bruksanvisning”.

Om du har använt mer Kromea än du borde

Om du av misstag råkar injicera Kromea oftare än du borde, kontakta läkaren eller apotekspersonal och förklara att du har tagit för mycket. Ta alltid med dig ytterkartongen, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Kromea

Om du glömmer bort att ge dig själv en injektion, ska du ta en dos av Kromea 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 Kromea

Beslutet att sluta använda Kromea ska diskuteras med läkaren. Dina symtom kan återkomma då behandlingen avslutas.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. De flesta biverkningar är milda till måttliga. Vissa kan emellertid vara allvarliga och kräva behandling. Biverkningar kan uppträda upp till 4 månader eller senare efter den sista Kromea-injektionen.

Sök akut läkarvård om du märker något av följande tecken på allergisk reaktion eller hjärtsvikt:

- allvarliga utslag, nässelutslag;
- svullet ansikte, svullna händer, fötter;
- ansträngd andning, svårt att svälja;
- andnöd vid ansträngning eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar.

Berätta för läkaren så fort som möjligt om du märker något av det följande:

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

Följande biverkningar har observerats vid användning av adalimumab.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- reaktioner på injektionsstället (inklusive smärta, svullnad, rodnad eller klåda);
- luftvägsinfektioner (inklusive förkylning, rinnande näsa, bihåleinflammation, lunginflammation);
- huvudvärk;
- buksmärta;
- illamående och kräkning;
- hudutslag;
- muskelsmärta.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning och influensa);

- infektioner i tarmarna (inklusive gastroenterit);
- hudinfektioner (inklusive cellulit och bältros);
- öroninfektioner;
- muninfektioner (inklusive tandinfektioner och herpes på läpparna);
- infektioner i könsorganen;
- urinvägsinfektioner;
- svampinfektioner;
- ledinfektioner;
- godartade tumörer;
- hudcancer;
- allergiska reaktioner (inklusive säsongssallergi);
- uttorkning;
- humörsvingningar (inklusive depression);
- oro;
- problem att sova;
- känselstörningar såsom stickningar, myrkrypningar eller domning;
- migrän;
- symtom på nervrotskompression (inklusive smärta i korsryggen och bensmärta);
- synstörningar;
- ögoninflammation;
- inflammation i ögonlocket och ögonsvullnad;
- yrsel (känsla av att rummet snurrar);
- känsla av att hjärtat slår snabbt;
- högt blodtryck;
- rodnad;
- blödning (blodansamling, svullnad av koagulerat blod);
- hosta;
- astma;
- andfåddhet;
- blödning i magtarmkanalen;
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppblåsthet, halsbränna);
- magsyre-reflux;
- torra ögon och torr mun;
- klåda;
- kliande utslag;
- blåmärken;
- hudinflammation (såsom eksem);
- sköra finger- och tånaglar;
- ökad svettning;
- håravfall;
- nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis;
- muskelspasmer;
- blod i urinen;
- njurproblem;
- bröstsmärta;
- ödem (vätskeansamling i kroppen som gör att den påverkade vävnaden svullnar);
- feber;
- sänkt antal blodplättar vilket ökar risken för blödning eller blåmärken;
- försämrad läkning.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- ovanliga infektioner (vilket inkluderar tuberkulos och andra infektioner) som kan uppstå då motståndet mot sjukdomarna är sänkt;

- neurologiska infektioner (inklusive hjärnhinneinflammation orsakad av virus);
- ögoninfektioner;
- bakterieinfektioner;
- divertikulit (inflammation och infektion av tjocktarmen);
- cancer; inklusive cancer som påverkar lymfsystemet (lymfom) och melanom (en typ av hudcancer);
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (vanligen som sjukdomen sarkoidos);
- vaskulit (inflammation i blodkärlen);
- skakningar;
- neuropati (nervsjukdom);
- stroke;
- dubbelseende;
- hörselbortfall, ringande öron;
- känsla av att hjärtat slår oregelbundet såsom ett missat hjärtslag;
- hjärtproblem som kan orsaka andfåddhet eller svullna fötter;
- hjärtinfarkt;
- ett bråck i den stora artärväggen, inflammation och koagel i en ven, blockering av ett blodkärl;
- lungsjukdom som ger andfåddhet (inklusive lunginflammation);
- lungemboli (blockering i en lungartär);
- pleural effusion (onormal vätskeansamling mellan lungor och bröstorg);
- inflammation i bukspottkörteln som orsakar svår smärta i buken och ryggen;
- svårighet att svälja;
- ansiktsödem (svullnad);
- gallblåseinflammation, gallstenar;
- fettlever (fettansamling i levercellerna);
- nattliga svettningar;
- ärr;
- onormalt muskelsönderfall;
- systemisk lupus erythematosus (en autoimmun sjukdom med inflammation av huden, hjärtat, lungor, leder och andra organsystem);
- sömnavbrott;
- impotens;
- inflammationer.

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

- leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg);
- allvarlig allergisk reaktion med chock;
- multipel skleros;
- nervrubbning (såsom inflammation i synnerven till ögat och Guillain-Barré syndrom, en sjukdom som kan orsaka muskelsvaghet, känselrubbningar, stickningar i armar och överkropp);
- hjärtat slutar pumpa;
- lungfibros (ärrbildning i lungan);
- intestinal perforation (hål på tarmen);
- hepatit (leverinflammation);
- reaktivering av hepatit B-infektion;
- autoimmun hepatit (leverinflammation orsakad av kroppens eget immunsystem);
- kutan vaskulit (inflammation av blodkärlen i huden);
- Stevens-Johnson syndrom (livshotande tillstånd med influensasymtom och hudutslag);
- ansiktsödem (svullnad) associerad med allergiska reaktioner;
- erytema multiforme (inflammatoriska hudutslag);
- lupus-liknande syndrom;
- angioödem (lokal svullnad av huden);

- lichenoida hudreaktioner (kliande röd-lila hudutslag).

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- hepatosplenisk T-cellslymfom (en sällsynt blodcancer som ofta är dödlig);
- Merkel-cellcarcinom (en sorts hudcancer);
- leversvikt;
- förvärrande av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (ser ut som hudutslag och åtföljs av muskelsvaghet).

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

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- låga blodvärden för vita blodceller;
- låga blodvärden för röda blodceller;
- förhöjda lipider i blodet;
- förhöjda leverenzzymer.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- höga blodvärden för vita blodceller;
- låga blodvärden för blodplättar;
- förhöjd urinsyra i blodet;
- avvikande blodvärden för natrium;
- låga blodvärden för kalcium;
- låga blodvärden för fosfat;
- högt blodsocker;
- höga blodvärden för laktatdehydrogenas;
- autoantikroppar närvarande i blodet;
- låga blodvärden för kalium.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- förhöjda värden av bilirubin (blodprov av levern).

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

- låga blodvärden för vita blodceller, röda blodceller och blodplättar.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Kromea ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får inte frysas.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Alternativ förvaring:

Vid behov (till exempel om du reser), så kan Kromea förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) upp till högst 14 dagar – säkerställ att den skyddas från ljus.

Då den tas ur kylskåpet för förvaring i rumstemperatur, **måste den förfyllda sprutan användas inom 14 dagar eller kasseras**, även om den senare 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. Varje förfylld spruta innehåller 40 mg av adalimumab i 0,8 ml lösning.
- De övriga innehållsämnen är natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, mannitol, natriumklorid, citronsyramonohydrat, natriumcitrat, polysorbat 80, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kromea 40 mg injektionsvätska (injektion) i förfylld spruta kommer som en steril 0,8 ml klar, färglös lösning med 40 mg adalimumab.

Kromea förfylld spruta är en glasspruta med nålskydd och fingerflänsar. Varje förpackning innehåller 2 eller 6 förfyllda sprutor och 2 eller 6 spritsuddar.

Kromea finns tillgänglig som injektionsflaska, förfylld spruta och som förfylld injektionspenna.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Österrike

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italien

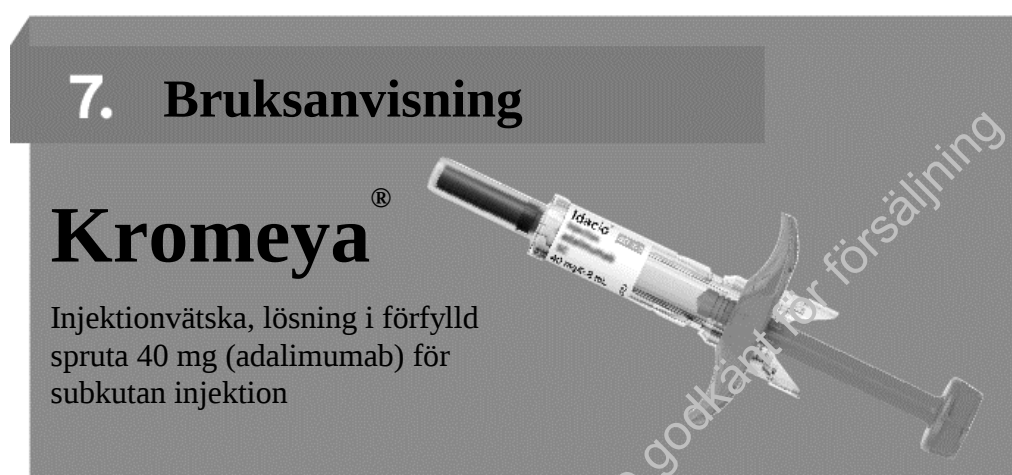
Denna bipacksedel ändrades senast

Andra källor för information

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

7. Bruksanvisning

Var noga med att du läser, förstår och följer dessa bruksanvisningar innan du injicerar Kromeya. Din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska ska visa dig hur du förbereder och injicerar Kromeya noggrant med den förfyllda sprutan innan du använder den för första gången. Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har några frågor.



Läs hela denna bruksanvisning noggrant innan du använder Kromeya förfylld spruta.

Viktig information

- Använd endast Kromeya förfylld spruta om sjukvårdspersonal har lärt dig hur du ska använda den på rätt sätt.
- Kromeya är en förfylld spruta endast avsedd för engångsbruk.
- Kromeya förfylld spruta har ett genomskinligt nålskydd som omsluter nålen efter genomförd injektion.
- Barn yngre än 12 år får inte injicera sig själva. Injektion måste utföras av en vuxen som har instruerats i hur man ska göra.
- Förvara Kromeya förfylld spruta och avfallsbehållaren för vassa föremål utom syn- och räckhåll för barn.
- Får inte omskakas. Omskakning kan skada den förfyllda sprutan och läkemedlet.
- Använd inte Kromeya förfylld spruta om vätskan är grumlig eller missfärgad eller om den innehåller partiklar eller flagor. Vätskan ska vara klar och färglös.
- Försök inte aktivera det genomskinliga nålskyddet före injektion.
- Stick inte in fingrarna i öppningen till det genomskinliga nålskyddet.
- Använd inte en Kromeya förfylld spruta som varit nedfryst eller lämnats i direkt solljus.
- Använd inte Kromeya förfylld spruta om den tappats eller skadats eftersom den förfyllda sprutan kan ha gått sönder, även om någon skada inte syns.
Använd istället en ny förfylld spruta.

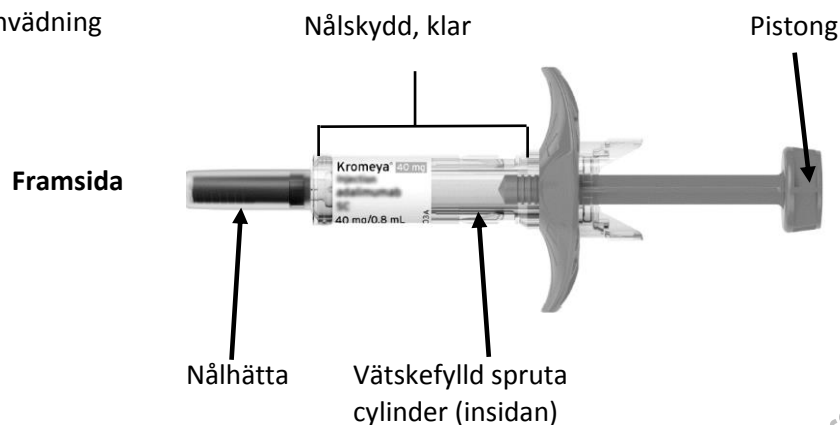
Förvaringsanvisning

- Förvara den förfyllda sprutan i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
- Förvara den förfyllda sprutan i kylskåp mellan 2 °C och 8 °C.
- Vid behov, t.ex. vid resor, kan den förfyllda sprutan förvaras i rumstemperatur i upp till 14 dagar.

Bli bekant med Kromea förfylld spruta

Före

användning

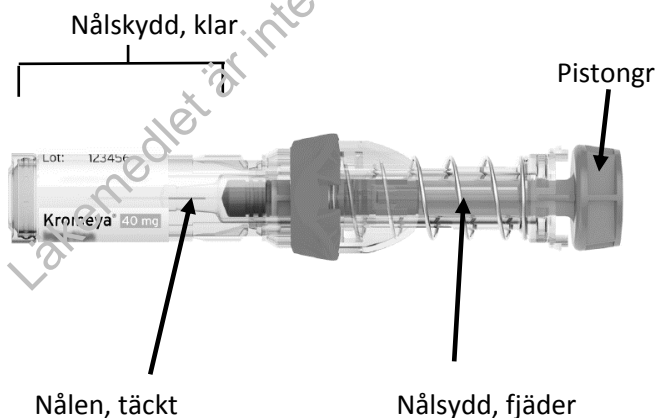


Baksida



Efter

användning



Steg 1 Förbered injektionen

Varje kartong Kromea förfylld spruta innehåller två sprutor.

1.1 Gör i ordning en ren, plan yta, t.ex. ett bord eller en bänkskiva, på en plats med bra belysning.

1.2 Du behöver även (Bild A):

- en spritsudd (finns i kartongen)
- en bomullstuss eller gasväv, och
- en avfallsbehållare för vassa föremål.

Öppna en avfallsbehållare för vassa föremål så den är färdig att användas.



Bild A

1.3 Ta fram kartongen från kylskåpet (Bild B).

1.4 Kontrollera utgångsdatum på sidan av kartongen (Bild B).

Varning: Använd inte om utgångsdatum passerat.

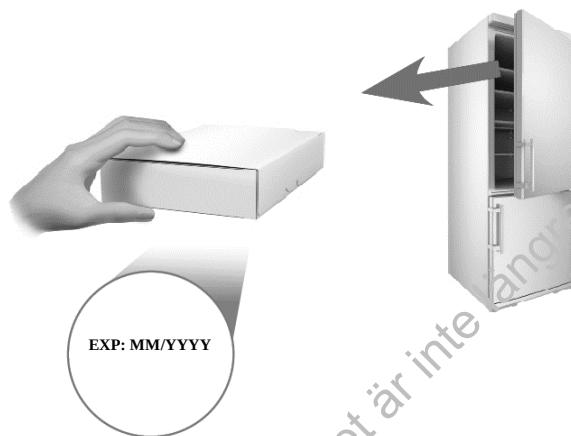


Bild B

1.5 Försiktighetsåtgärd: Ta inte upp sprutan genom att hålla i kolven eller nålhättan. Då kan sprutan skadas eller så kan det genomskinliga nålskyddet aktiveras.

Ta fram en spruta ur originalförpackningen:

- placera två fingrar runt mitten på det genomskinliga nålskyddet
- lyft sprutan rakt upp ur förpackningen (Bild C).

Lägg den på en ren, plan yta.

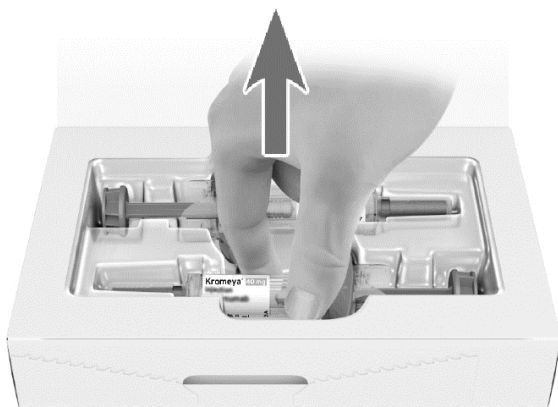


Bild C

1.6 Lägg tillbaka originalförpackningen med resten av sprutorna i kylskåpet (Bild D).
Se förvaringsanvisning för information om hur oanvända sprutor ska förvaras.

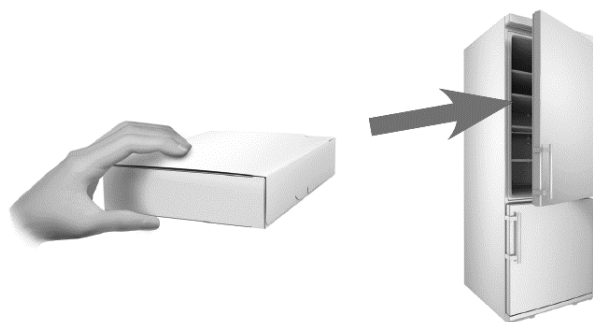


Bild D

1.7 Låt sprutan ligga i rumstemperatur under 30 minuter så läkemedlet värms upp.
Injektion med kallt läkemedel kan göra ont. (Bild E).



Bild E

Varning: Värm inte upp sprutan på något annat sätt, såsom i mikrovågsugn, hett vatten eller i direkt solljus.

Varning: Ta inte av nålhättan under tiden sprutan når rumstemperatur.

Steg 2 Tvätta händerna

2.1 Tvätta händerna noggrant med tvål och vatten (Bild F) och torka dem.

Varning: Handskar ersätter inte behovet av att tvätta händerna.



Bild F

Steg 3 Kontrollera förfyllda sprutan

3.1 Kontrollera sprutan för att säkerställa att:

- Sprutan, det genomskinliga nålskyddet och nålhättan inte är trasiga eller skadade (Bild G).



Bild G

- Nålhättan sitter säkert på plats (Bild H).

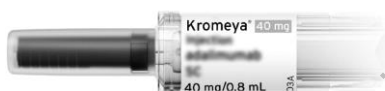


Bild H

- Nålskyddet inte har utvidgats (Bild I).

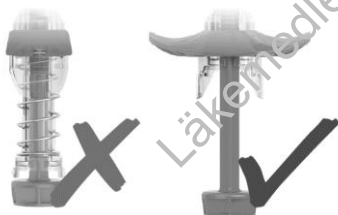


Bild I

Varning: Använd inte sprutan om den visar något tecken på skada.

Om sprutan är skadad, kasta den i avfallsbehållaren för vassa föremål riskavfall och kontakta sjukvårdspersonal eller apotekspersonal.

3.2 Kontrollera vätskan för att säkerställa att:

- Vätskan är klar, färglös och partikelfri (Bild J).

Varning: Använd inte sprutan om vätskan innehåller partiklar, är grumlig, har färgats eller innehåller flagor.

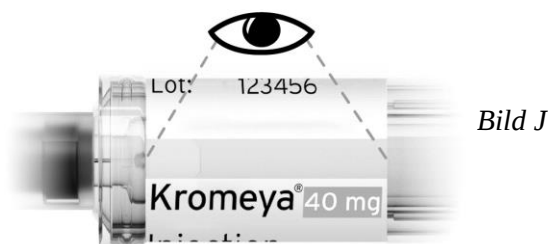


Bild J

3.3 Kontrollera etiketten för att säkerställa att:

- Det står Kromea på sprutan (Bild K).
- Sprutans utgångsdatum inte är passerat (Bild K).

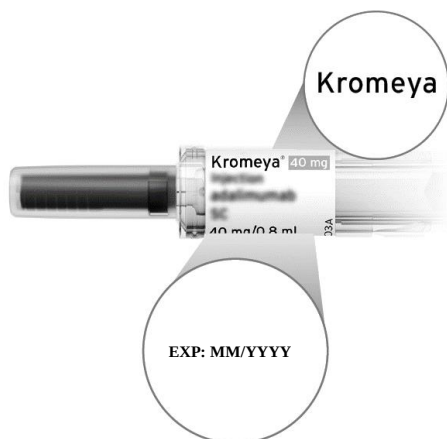


Bild K

Varning: Använd inte sprutan om:

- Det inte står Kromea på sprutan.
- Sprutans utgångsdatum är passerat.

I så fall, kasta sprutan i avfallsbehållaren för vassa föremål och kontakta sjukvårdspersonal eller apotekspersonal.

Steg 4 Välj injektionsställe

4.1 Välj ett injektionsställe (Bild L) på:

- Lårens framsida.
- Buken (injicera minst 5 centimeter från naveln).

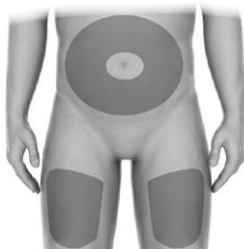


Bild L

4.2 Välj ett annat injektionsställe (minst 2,5 centimeter från senast använda injektionsställe) för varje injektionstillfälle för att minska rodnad, irritation eller andra hudbesvär.

Varning: Injicera inte på ett område som är ömt, har blåmärken, är rött, hårt eller ett område med ärr eller hudbristningar.

Varning: Om du har psoriasis, injicera inte i skadad hud eller i något rött, tjockt, upphöjt eller fjälligt plack.

Steg 5 Rengör injektionsstället

5.1 Rengör injektionsstället med en spritsudd. (Bild M)

Varning: Blås **inte** på och rör **inte** vid injektionsstället efter rengöring.



Bild M

Steg 6 Ge injektionen

6.1 Ta av nålhättan

- Håll alltid sprutan i det genomskinliga nålskyddet.
- Håll sprutan upprätt och dra loss nålhättan rakt ut (Bild N).

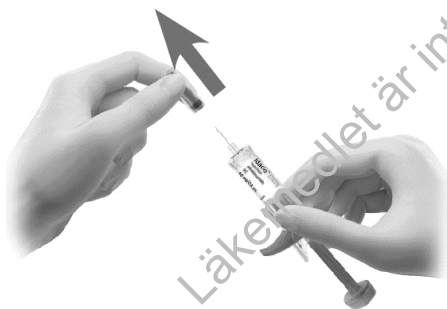


Bild N

Det kan finnas vätskedroppar på nålspetsen.

- Kasta nålhättan.

Varning: Rör inte nålen.

6.2 Nyp huden

- Håll sprutan som en penna.
- Nyp försiktigt huden med den andra handen (utan att klämma) för att undvika injektion i en muskel (Bild O).

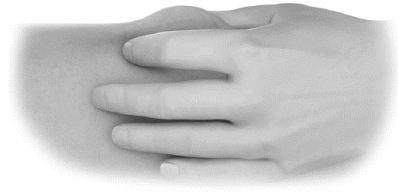


Bild O

6.3 Stick in nålen

- Tryck in nålen med en snabb, kort rörelse hela vägen ner i huden i en vinkel mellan 45° och 90° (Bild P).
- Sluta nypa huden efter att nålen stuckits in.



Bild P

6.4 Injicera

- Tryck försiktigt ner kolven hela vägen med tummen (Bild Q).



Bild Q

- Tryck till kolven en sista gång för att säkerställa att hela dosen blivit injicerad (Bild R).
- Håll sprutan stadigt utan att flytta den och i samma vinkel (Bild R).

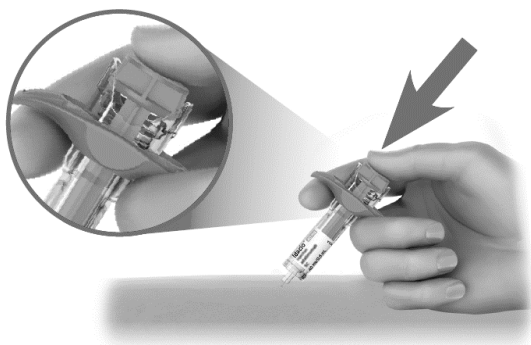


Bild R

Dra inte ut nålen från huden när kolven är helt intryckt.

Släpp långsamt upp tummen.

Då kommer nålen dras in i det genomskinliga nålskyddet och täckas över helt. (Bild S).



Bild S

Varning: Ring sjukvårdspersonal eller apotekspersonal om:

- Hela dosen inte injicerades
- Det genomskinliga nålskyddet inte aktiveras efter injektionen.

Varning: Återanvänd inte sprutan om endast en del av dosen injicerats.

Försök inte att sätta på nålhätta efteråt, eftersom det kan leda till stickskador.

6.5 Om det finns blod eller vätska på injektionsstället, tryck försiktigt med en bomullstuss eller gasväv mot huden (Bild T).



Bild T

Steg 7 Kasta sprutan

7.1 Kasta den använda sprutan direkt efter användning i avfallsbehållaren för vassa föremål (Bild U).



Bild U

Varning: Förvara avfallsbehållaren för vassa föremål utom syn- och räckhåll för barn.

Varning: Kasta inte sprutan i hushållsavfallet.

Om du inte har en avfallsbehållare för vassa föremål, kan du använda en hushållsbehållare som:

- Är gjord av hårdplast;
- Kan förslutas med tätt, punkteringssäkert lock vilket skyddar vasst avfall från att falla ur,
- Står upprätt och stabilt under användning,
- Inte läcker,
- Är tydligt märkt med en varning för farligt innehåll.

7.2 När avfallsbehållaren för vassa föremål nästan är full, följ lokala riktlinjer för att kassera avfallsbehållaren för vassa föremål på rätt sätt.

Återanvänd inte din avfallsbehållare för vassa föremål.

Steg 8

Skriv ner din injektion

8.1 Som hjälp för att komma ihåg när och var du ska ta din nästa injektion, skriv ner injektionsdatum samt använda injektionsställen. (Bild V).



Bild V

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till patienten

Kromeya 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna adalimumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Läkaren kommer även ge dig ett patientkort, som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om före Kromeya ges till dig och under behandling med Kromeya. Behåll detta patientkort under behandlingen och i fyra månader efter din (eller ditt barns) sista injektion.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Kromeya är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Kromeya
3. Hur du använder Kromeya
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Kromeya ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

1. Vad Kromeya är och vad det används för

Kromeya innehåller den aktiva substansen adalimumab, ett läkemedel som verkar på kroppens immunförsvar.

Kromeya är avsett för behandling av följande inflammatoriska sjukdomar:

- reumatoid artrit (ledgångsreumatism),
- polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (barnreumatisk ledsjukdom),
- entesitrelaterad artrit (muskel-, senfästes- och ledinflammation),
- ankyloserande spondylit (reumatisk sjukdom med inflammation i ryggradens leder),
- axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit (reumatisk sjukdom med inflammation i axeln),
- psoriasisartrit,
- psoriasis,
- Crohns sjukdom (inflammation i tarmen),
- ulcerös kolit (inflammation i tjocktarmen) och
- icke-infektiös uveit (uveit utan infektion, inflammation i ögat)

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

Målet för adalimumab är ett annat protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNF α), som finns i förhöjda nivåer vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan. Genom att binda till TNF α , blockerar Kromea dess effekt och minskar inflammationen vid dessa sjukdomar.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Kromea 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 Kromea för att behandla din reumatoid artrit.

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

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

Kromea används vanligen tillsammans med metotrexat, om läkaren anser att metotrexat är olämpligt, kan Kromea ges ensamt.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit är inflammatoriska sjukdomar i lederna som vanligtvis uppkommer för första gången i barndomen.

Kromea används för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos barn och ungdomar 2 – 17 år och entesitrelaterad artrit hos barn och ungdomar 6 – 17 år.

Patienten kan först få andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt bra så kommer patienten att få Kromea för att behandla sin polyartikulära juvenila idiopatiska artrit eller entesitrelaterad artrit.

Ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit

Ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit är inflammatoriska sjukdomar i ryggraden.

Kromea används för att behandla dessa sjukdomar hos vuxna. Om du har ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit så kommer du först att få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt så kommer du att få Kromea för att minska tecken och symtom på din sjukdom.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit är en inflammatorisk ledsjukdom som beror på sjukdomen psoriasis.

Kromea används för att behandla psoriasisartrit hos vuxna. Kromea kan sig bromsa skadan på brosk och ben i leden orsakad av sjukdomen och förbättra den fysiska funktionen.

Plackpsoriasis hos vuxna och barn

Plackpsoriasis är en inflammatorisk hudsjukdom som orsakar röda, flagiga och torra plack på huden som täcks av silvriga fjäll. Plackpsoriasis kan också involvera naglarna, som då kan smula sönder, bli tjockare och lyfta från nagelbädden, vilket kan vara smärtsamt. Psoriasis tros orsakas av en störning i kroppens immunsystem som leder till en ökad produktion av hudceller.

Kromeya används för att behandla måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna. Kromeya används också för att behandla svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar 4 – 17 år där lokal behandling direkt på huden och UV-ljusbehandling inte har fungerat eller inte är lämpligt.

Crohns sjukdom hos vuxna och barn

Crohns sjukdom är en inflammatorisk tarmsjukdom.

Kromeya används för att behandla Crohns sjukdom hos vuxna och barn 6 – 17 år. Om du har Crohns sjukdom kommer du först att få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt kommer du att få Kromeya för att minska tecken och symtom på din Crohns sjukdom.

Ulcerös kolit

Ulcerös kolit är en inflammatorisk tarmsjukdom.

Kromeya används för att behandla ulcerös kolit hos vuxna. Om du har ulcerös kolit kommer du först att få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt bra så kommer du att få Kromeya för att minska tecken och symtom från din sjukdom.

Uveit utan infektion hos vuxna och barn

Uveit är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat. Inflammationen kan leda till försämrad syn och/eller förekomst av floaters i ögat (svarta prickar eller stripiga linjer som rör sig över synfältet). Kromeya fungerar genom att minska denna inflammation.

Kromeya används för att behandla

- vuxna med uveit utan infektion där inflammationen påverkar bakre delen av ögat
- barn från 2 års ålder med kronisk uveit utan infektion där inflammationen påverkar främre delen av ögat

2. Vad du behöver veta innan du använder Kromeya

Använd inte Kromeya:

- Om du är allergisk mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du har en allvarlig infektion, inklusive tuberkulos, sepsis (blodförgiftning) eller andra opportunistiska infektioner (ovanliga infektioner i samband med ett försvagat immunförsvar). Det är viktigt att du talar om för läkaren om du har symtom på infektioner, t.ex. feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem (se ”Varningar och försiktighet”).
- Om du har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att berätta för läkaren om du har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma (se ”Varningar och försiktighet”).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Kromeya.

Allergisk reaktion

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

Infektion

- Om du har någon infektion, inklusive kroniska infektioner eller lokala infektioner (t.ex. bensår) rådgör med läkaren innan du börjar med Kromea. Om du är osäker, kontakta läkaren.
- Du kanske lättare får infektioner när du behandlas med Kromea. Denna risk kan öka ifall du har nedsatt lungfunktion. Dessa infektioner kan vara allvarligare och inkludera tuberkulos, infektioner orsakade av virus, svamp, parasiter eller bakterier, eller andra ovanliga smittämnen och sepsis (blodförgiftning). I sällsynta fall kan dessa infektioner bli livshotande. Det är viktigt att berätta för läkaren om du får symtom såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär. Läkaren kan råda dig att tillfälligt sluta använda Kromea.

Tuberkulos

- Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med adalimumab, kommer läkaren att undersöka dig för tecken och symtom på tuberkulos innan behandling med Kromea påbörjas. Denna inkluderar en omfattande sjukdomshistoria och screeningundersökningar (t.ex. lungröntgen och en tuberkulintest). Utförandet och resultaten av dessa tester ska anges på ditt patientkort. Det är mycket viktigt att du berättar för läkaren om du någonsin har haft tuberkulos, eller om du har varit i nära kontakt med någon som har haft tuberkulos. Tuberkulos kan utvecklas under behandling även om du har fått förebyggande behandling mot tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktnedgång, apati, lätt feber), eller om någon annan infektion uppkommer under eller efter behandlingen, måste du genast berätta detta för läkaren.

Resa/återkommande infektion

- Tala om för läkaren ifall du har bott eller rest i regioner där svampinfektioner såsom histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos är vanliga.
- Tala om för läkaren om du tidigare har haft problem med återkommande infektioner eller andra åkommor som ökar risken för infektioner.

Hepatit B virus

- Tala om för läkaren ifall du är bärare av hepatit B virus (HBV), ifall du har en aktiv HBV-infektion eller om du tror att du löper risk att få HBV. Läkaren bör testa dig för Hepatit B. Adalimumab, kan reaktivera HBV-infektion hos personer som är bärare av detta virus. I vissa sällsynta fall, speciellt ifall du tar andra läkemedel som hämmar immunsystemet kan reaktivering av HBV-infektion vara livshotande.

Ålder över 65 år

- Om du är över 65 år kan du vara mer känslig för infektioner då du använder Kromea. Du och läkaren ska vara särskilt uppmärksamma på tecken på infektion då du behandlas med Kromea. Det är viktigt att tala om för läkaren om du får symtom på infektion, såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär.

Operation eller tandingrepp

- Om du snart ska genomgå en operation eller ett tandingrepp, informera läkaren om att du tar Kromea. Läkaren kan råda dig att tillfälligt sluta använda Kromea.

Demyelinerande sjukdom

- Om du har eller utvecklar en demyeliniserande sjukdom (en sjukdom som påverkar de skyddande skiktet runt nerverna, såsom multipel skleros), kommer läkaren att göra en bedömning om du kan få eller ska fortsätta behandlas med Kromea. Berätta omedelbart för läkaren om du får symtom så som ändringar i synen, svaghet i armar eller ben, eller domningar eller stickningar någonstans på kroppen.

Vaccin

- Vissa vacciner innehåller levande men försvagade bakterier eller virus ska inte ges under behandling med Kromea eftersom det kan orsaka infektioner med Kromea. Kontrollera med läkaren innan du vaccineras. Det rekommenderas att barn, om möjligt, får alla vaccin som de ska ha enligt riktlinjerna för deras ålder innan behandlingen med Kromea påbörjas. Om du behandlas med Kromea under en graviditet, så kan ditt nyfödda barn ha en ökad risk för att få en infektion i upp till cirka fem månader efter den sista dosen du fick under graviditeten. Det är viktigt att du berättar för barnläkaren och annan sjukvårdspersonal om att du använde Kromea under din graviditet så att de kan bestämma när ditt nyfödda barn ska vaccineras.

Hjärtsvikt

- Det är viktigt att berätta för läkaren om du har haft eller har en allvarlig hjärtåkomma. Om du har mild hjärtsvikt och behandlas med Kromea så måste dina hjärtproblem övervakas noggrant av läkaren. Om du utvecklar nya symtom eller om dina symtom på hjärtsvikt förvärras (t.ex. andfåddhet eller svullna fötter), måste du kontakta läkaren omedelbart.

Feber, blåmärken, blödningar eller blekhet

- Hos vissa patienter klarar inte kroppen att tillverka tillräckligt antal blodceller bekämpar infektioner eller stoppar blödningar. Om du får feber som inte går ner, får blåmärken eller blöder lätt eller ser mycket blek ut bör du omedelbart ringa läkaren. Läkaren kan då besluta att behandlingen ska avbrytas.

Cancer

Mycket sällsynta fall av vissa cancertyper har förekommit hos barn och vuxna som behandlas med adalimumab eller andra TNF-blockerare. Patienter med svårare reumatoid artrit som har haft sjukdomen under längre tid kan ha en förhöjd risk att utveckla lymfom och leukemi (cancer som påverkar blodkropparna och benmärg). Om du behandlas med Kromea så kan risken för att utveckla lymfom, leukemi eller annan cancertyp öka. Vid sällsynta tillfällen har en specifik och allvarlig typ av lymfom observerats hos patienter som använder adalimumab. Vissa av dessa patienter behandlades också med läkemedlen azatioprin eller merkaptopurin. Berätta för läkaren om du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin tillsammans med Kromea.

- Även fall av icke-melanom hudcancer har förekommit hos patienter som behandlats med adalimumab. Om nya områden av skadad hud uppstår under eller efter behandling, eller om befintliga märken eller områden med skadad hud ändrar utseende, berätta detta för läkaren.
- Det har förekommit andra cancerformer än lymfom, hos de patienter med en särskild lungsjukdom kallad kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och som behandlas med andra TNF α -blockerare. Om du har KOL, eller är storrökare, ska du diskutera med läkaren huruvida det är lämpligt att behandla dig med TNF α -blockerare.

- I sällsynta fall kan behandling med Kromeya ge ett lupusliknande syndrom. Kontakta läkaren om symtom som ihållande oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet uppstår.

Barn och ungdomar

- Vaccinationer: om möjligt så ska ditt barn ha fått alla vaccinationer innan Kromeya börjar användas.
- Ge inte Kromeya till barn under 2 år med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit.
- Använd inte 40 mg förfylld spruta eller 40 mg förfylld penna om andra doser än 40 mg rekommenderas.

Andra läkemedel och Kromeya

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

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

Du ska inte använda Kromeya tillsammans med läkemedel som innehåller de aktiva substanserna anakinra eller abatacept eftersom det ökar risken för allvarliga infektioner. Kombinationen av adalimumab liksom andra TNF-antagonister och anakinra eller abatacept rekommenderas inte eftersom det kan öka risken för infektioner, inklusive allvarliga infektioner och andra eventuella farmakologiska interaktioner. Om du har frågor kontakta läkaren.

Graviditet och amning

Om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Du rekommenderas att undvika att bli gravid och måste använda adekvat preventivmetod när du använder Kromeya och i minst 5 månader efter den sista injektionen med Kromeya. Om du blir gravid, kontakta läkare.

Kromeya 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.

Kromeya kan användas under amning.

Om du får Kromeya under din graviditet, så kan ditt nyfödda barn ha en ökad risk för att få en infektion.

Det är viktigt att du berättar för barnläkaren och annan sjukvårdspersonal om att du använde adalimumab under din graviditet innan ditt nyfödda barn ska vaccineras. (För mer information se avsnittet "Vaccin").

Körförmåga och användning av maskiner

Kromeya 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 Kromeya används.

Kromeya innehåller natrium

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

3. Hur du använder Kromeya

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

Kromeya injiceras under huden (subkutan användning). Patienter som behöver en annan dos än 40 mg bör använda förpackningstypen Kromeya 40 mg vial.

De rekommenderade doserna av Kromeya för varje godkänt användningsområde visas i tabellen nedan.

Reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit,		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Observera
Vuxna	40 mg adalimumab givet varannan vecka	Vid reumatoid artrit används metotrexat tillsammans med Kromeya. Om läkaren beslutar att metotrexat inte är lämpligt kan Kromeya användas ensamt. Om du har reumatoid artrit och du inte får metotrexat tillsammans med Kromeya så kan läkaren besluta att ge dig 40 mg adalimumab varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Observera
Barn, ungdomar och vuxna från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Ej tillämbart
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger från 10 kg upp till 30 kg	20 mg varannan vecka	Ej tillämbart

Entesitrelaterad artrit		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Observera

Barn, ungdomar och vuxna från 6 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Ej tillämbart
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger från 15 kg upp till 30 kg	20 mg varannan vecka.	Ej tillämbart

Plackpsoriasis		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Observera
Vuxna	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 Kromea så länge som läkaren ordinerar detta	Om denna dos inte fungerar tillräckligt bra kan läkaren öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar 4–17 år som väger 30 kg eller mer	Startdos på 40 mg, följt av 40 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka	Ej tillämbart
Barn och ungdomar 4–17 år som väger från 15 kg upp till 30 kg	startdos på 20 mg, följt av 20 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.	Ej tillämbart

Crohns sjukdom		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Observera
Barn, ungdomar och vuxna från 6 år ålder som väger 40 kg eller mer	Startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg två veckor senare. Ifall en snabbare förbättring är nödvändig, kan läkaren ge dig en startdos på 160 mg vecka 0 (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka	Om denna dos inte fungerar tillräckligt bra kan läkaren öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg	Startdos på 40 mg följt av 20 mg två veckor senare.	Om denna dos inte fungerar tillräckligt bra kan läkaren öka doseringen till 20 mg varje

	Om ett snabbare svar krävs så kan läkaren förskriva en startdos av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka	vecka.
--	---	--------

Ulcerös kolit		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Observera
Vuxna	Startdos 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller som två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd), följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Om denna dos inte fungerar tillräckligt bra kan läkaren öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Uveit utan infektion		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Observera
Vuxna	Startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen. Du ska fortsätta injicera Kromeya så länge som läkaren ordinerar detta.	Kortikosteroider, eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet fortsätta att tas under behandling med Kromeya. Kromeya kan även ges ensamt.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger mindre än 30 kg	20 mg varannan vecka	Läkaren kan ordinera en startdos på 40 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen. Kromeya rekommenderas att användas tillsammans med metotrexat
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Läkaren kan också ordinera en startdos på 80 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen. Kromeya rekommenderas att användas tillsammans med metotrexat

Hur Kromeya ges

Kromeya ges via en injektion under huden (via subkutan injektion).

Detaljerade instruktioner om hur Kromea injiceras finns i avsnitt 7 ”Bruksanvisning”.

Om du har använt mer Kromea än du borde

Om du av misstag råkar injicera Kromea oftare än du borde, kontakta läkaren eller apotekspersonal och förklara att du har tagit för mycket. Ta alltid med dig ytterkartongen, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Kromea

Om du glömmer bort att ge dig själv en injektion, ska du ta en dos av Kromea 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 Kromea

Beslutet att sluta använda Kromea ska diskuteras med läkaren. Dina symtom kan återkomma då behandlingen avslutas.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. De flesta biverkningar är milda till måttliga. Vissa kan emellertid vara allvarliga och kräva behandling. Biverkningar kan uppträda upp till 4 månader eller senare efter den sista Kromea injektionen.

Sök akut läkarvård om du märker något av följande tecken på allergisk reaktion eller hjärtsvikt:

- allvarliga utslag, nässelutslag;
- svullet ansikte, svullna händer, fötter;
- ansträngd andning, svårt att svälja;
- andnöd vid ansträngning eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar.

Berätta för läkaren så fort som möjligt om du märker något av det följande

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

Följande biverkningar har observerats vid användning av adalimumab.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- reaktioner på injektionsstället (inklusive smärta, svullnad, rodnad eller klåda);
- luftvägsinfektioner (inklusive förkylning, rinnande näsa, bihåleinflammation, lunginflammation);
- huvudvärk;
- buksmärta;
- illamående och kräkning;
- hudutslag;
- muskelsmärta.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning och influensa);
- infektioner i tarmarna (inklusive gastroenterit);

- hudinfektioner (inklusive cellulit och bältros);
- öroninfektioner;
- muninfektioner (inklusive tandinfektioner och herpes på läpparna);
- infektioner i könsorganen;
- urinvägsinfektioner;
- svampinfektioner;
- ledinfektioner;
- godartade tumörer;
- hudcancer;
- allergiska reaktioner (inklusive säsongssallergi);
- uttorkning;
- humörsvängningar (inklusive depression);
- oro;
- problem att sova;
- känselstörningar såsom stickningar, myrkrypningar eller domning;
- migrän;
- symtom på nervrotskompression (inklusive smärta i korsryggen och bensmärta);
- synstörningar;
- ögoninflammation;
- inflammation i ögonlocket och ögonsvullnad;
- yrsel (känsla av att rummet snurrar);
- känsla av att hjärtat slår snabbt;
- högt blodtryck;
- rodnad;
- blödning (blodansamling, svullnad av koagulerat blod);
- hosta;
- astma;
- andfåddhet;
- blödning i magtarmkanalen;
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppblåsthet, halsbränna);
- magsyre-reflux;
- torra ögon och torr mun;
- klåda;
- kliande utslag;
- blåmärken;
- hudinflammation (såsom eksem);
- sköra finger- och tånaglar;
- ökad svettning;
- håravfall;
- nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis;
- muskelspasmer;
- blod i urinen;
- njurproblem;
- bröstsmärta;
- ödem (vätskeansamling i kroppen som gör att den påverkade vävnaden svullnar);
- feber;
- sänkt antal blodplättar vilket ökar risken för blödning eller blåmärken;
- försämrad läkning.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- ovanliga infektioner (vilket inkluderar tuberkulos och andra infektioner) som kan uppstå då motståndet mot sjukdomarna är sänkt;
- neurologiska infektioner (inklusive hjärnhinneinflammation orsakad av virus);

- ögoninfektioner;
- bakterieinfektioner;
- divertikulit (inflammation och infektion av tjocktarmen);
- cancer; inklusive cancer som påverkar lymfsystemet (lymfom) och melanom (en typ av hudcancer);
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (vanligen som sjukdomen sarkoidos);
- vaskulit (inflammation i blodkärlen);
- skakningar;
- neuropati (nervsjukdom);
- stroke;
- dubbelseende;
- hörselbortfall, ringande öron;
- känsla av att hjärtat slår oregelbundet såsom ett missat hjärtslag;
- hjärtproblem som kan orsaka andfåddhet eller svullna fötter;
- hjärtinfarkt;
- ett bråck i den stora artärväggen, inflammation och koagel i en ven, blockering av ett blodkärl;
- lungsjukdom som ger andfåddhet (inklusive lunginflammation);
- lungemboli (blockering i en lungartär);
- pleural effusion (onormal vätskeansamling mellan lungor och bröstorg);
- inflammation i bukspottkörteln som orsakar svår smärta i buken och ryggen;
- svårighet att svälja;
- ansiktsödem (svullnad);
- gallblåseinflammation, gallstenar;
- fettlever (fettansamling i levercellerna);
- nattliga svettningar;
- ärr;
- onormalt muskelsönderfall;
- systemisk lupus erythematosus (en autoimmun sjukdom med inflammation av huden, hjärtat, lungor, leder och andra organsystem);
- sömnavbrott;
- impotens;
- inflammationer.

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

- leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg);
- allvarlig allergisk reaktion med chock;
- multipel skleros;
- nervrubbning (såsom inflammation i synnerven till ögat och Guillain-Barré syndrom, en sjukdom som kan orsaka muskelsvaghet, känselrubbningar, stickningar i armar och överkropp);
- hjärtat slutar pumpa;
- lungfibros (ärrbildning i lungan);
- intestinal perforation (hål på tarmen);
- hepatit (leverinflammation);
- reaktivering av hepatit B-infektion;
- autoimmun hepatit (leverinflammation orsakad av kroppens eget immunsystem);
- kutan vaskulit (inflammation av blodkärlen i huden);
- Stevens-Johnson syndrom (livshotande tillstånd med influensasymtom och hudutslag);
- ansiktsödem (svullnad) associerad med allergiska reaktioner;
- erytema multiforme (inflammatoriska hudutslag);
- lupus-liknande syndrom;
- angioödem (lokal svullnad av huden);
- lichenoida hudreaktioner (kliande röd-lila hudutslag).

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- hepatosplenisk T-cellslymfom (en sällsynt blodcancer som ofta är dödlig);
- Merkel-cellcarcinom (en sorts hudcancer);
- leversvikt;
- förvärrande av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (ser ut som hudutslag och åtföljs av muskelsvaghet).

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

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- låga blodvärden för vita blodceller;
- låga blodvärden för röda blodceller;
- förhöjda lipider i blodet;
- förhöjda leverenzymmer.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- höga blodvärden för vita blodceller;
- låga blodvärden för blodplättar;
- förhöjd urinsyra i blodet;
- avvikande blodvärden för natrium;
- låga blodvärden för kalcium;
- låga blodvärden för fosfat;
- högt blodsocker;
- höga blodvärden för laktatdehydrogenas;
- autoantikroppar närvarande i blodet;
- låga blodvärden för kalium.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- förhöjda värden av bilirubin (blodprov av levern).

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

- låga blodvärden för vita blodceller, röda blodceller och blodplättar.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i **bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Kromea ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får inte frysas.

Förvara den förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Alternativ förvaring:

Vid behov (till exempel om du reser), så kan Kromea förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) under en period upp till högst 14 dagar – säkerställ att den skyddas från ljus.

Då den tas ur kylskåpet för förvaring i rumstemperatur, **måste den förfyllda pennan användas inom 14 dagar eller kasseras**, även om den senare stoppas tillbaks i kylskåpet.

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

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är adalimumab. Varje förfylld penna innehåller 40 mg adalimumab i 0,8 ml lösning.
- De övriga innehållsämnen är natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, mannitol, natriumklorid, citronsyramonohydrat, natriumcitrat, polysorbat 80, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kromea 40 mg injektionsvätska, lösning (injektion) i förfylld injektionspenna kommer i en steril 0,8 ml klar, färglös lösning med 40 mg adalimumab.

Kromea förfylld injektionspenna innehåller en förfylld spruta med Kromea. Varje förpackning innehåller 2 eller 6 förfyllda injektionspennor och 2 eller 6 spritsuddar.

Kromea finns tillgänglig som injektionsflaska, förfylld spruta och som förfylld injektionspenna.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Österrike

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italien

Denna text ändrades senast

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

7. Bruksanvisning

Var noga med att du läser, förstår och följer dessa bruksanvisningar innan du injicerar Kromeya. Din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska ska visa dig hur du förbereder och injicerar Kromeya noggrant med den förfyllda sprutan innan du använder den för första gången. Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har några frågor.

7. Bruksanvisning

Kromeya[®]

Injektionsvätska, lösning i
förfylld penna 40 mg
(adalimumab) för subkutan
injektion



Läs hela denna bruksanvisning noggrant innan du använder Kromeya förfylld injektionspenna.

Viktig information

- Använd endast Kromeya förfylld injektionspenna om sjukvårdspersonal har lärt dig hur du ska använda den på rätt sätt.
- Kromeya förfylld injektionspenna tillhandahålls klar för engångsanvändning med en komplett dos adalimumab.
- Injicera alltid med den injektionsteknik som sjukvårdspersonal har lärt ut.
- Barn yngre än 12 år får inte injicera sig själva. Injektion måste utföras av en vuxen som har instruerats i hur man ska göra.
- Förvara Kromeya förfylld injektionspenna utom syn- och räckhåll för barn.
- **Stick inte** in fingrarna i öppningen till nålskyddet.
- **Använd inte** en Kromeya förfylld injektionspenna som varit nedfryst eller lämnats i direkt solljus.
- Tala med sjukvårdspersonal om du har frågor eller funderingar.

Förvaringsanvisning

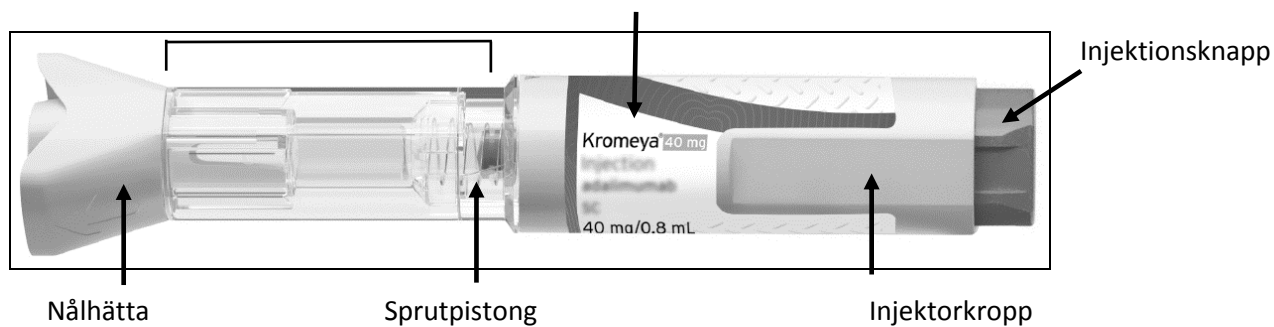
- Förvara den förfyllda injektionspennan i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
- Förvara den förfyllda injektionspennan i kylskåp mellan 2 °C och 8 °C.
- Vid behov, t.ex. vid resor, kan den förfyllda injektionspennan förvaras i rumstemperatur i upp till 14 dagar.

Bli bekant med Kromeya förfylld injektionspenna

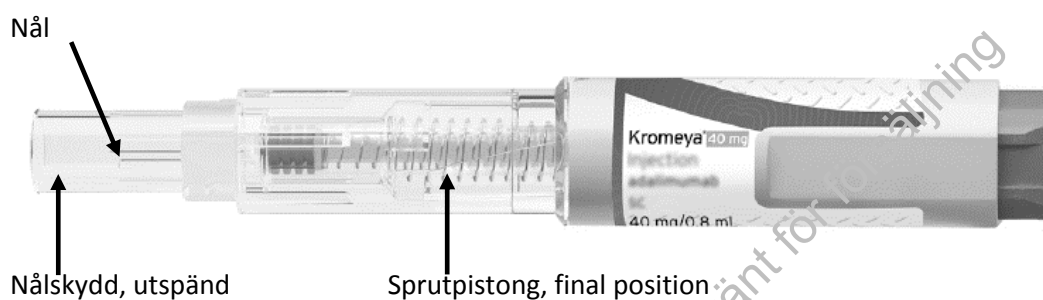
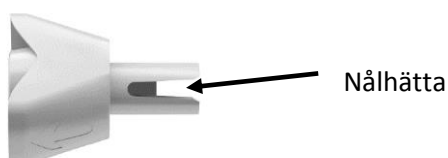
Före
användning

Genomskinlig
sprut kropp

Yta för etikett
(Kromeya, dos, utgångsdatum)



Efter användning



Steg 1 Förbered injektionen

Varje kartong Kromea förfylld injektionspenna innehåller två förfyllda injektionspennor.

1.1 Gör i ordning en ren, plan yta, t.ex. ett bord eller en bänkskiva, på en plats med bra belysning.

1.2 Du behöver även (Bild A):

- en spritsudd (finns i kartongen)
- en bomullstuss eller gasväv, och
- en avfallsbehållare för vassa föremål.

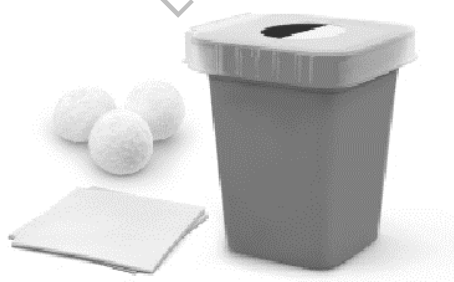


Bild A

1.3 Ta fram kartongen från kylskåpet (Bild B).

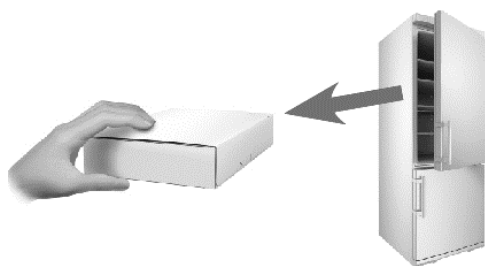


Bild B

1.4 Kontrollera utgångsdatum på sidan av kartongen (Bild C).

Varning: Använd inte om utgångsdatum passerat.



Bild C

1.5 Ta fram en förfylld injektionspenna från originalförpackningen:

- placera två fingrar på etiketten
- lyft sprutan rakt upp ur förpackningen (Bild D).

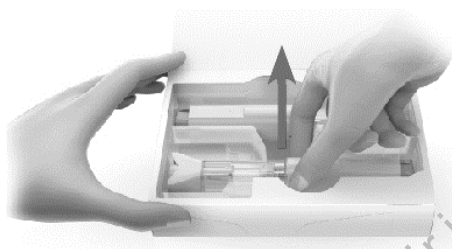


Bild D

Lägg den på en ren, plan yta

1.6 Lägg tillbaka originalförpackningen med resten av injektionspennorna i kylskåpet (Bild E).

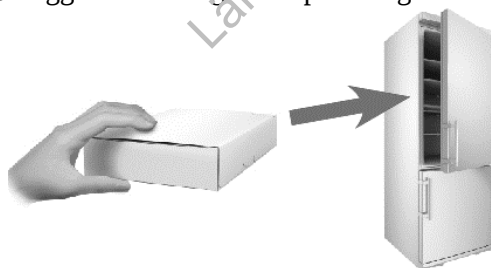


Bild E

Se förvaringsanvisning för information om hur oanvända injektionspennor ska förvaras.

1.7 Låt den förfyllda injektionspennan ligga i rumstemperatur under minst 30 minuter så läkemedlet värms upp (Bild F).



Bild F

Injektion med kallt läkemedel kan göra ont.

Varning: Värm inte upp den förfyllda injektionspennan på något annat sätt, såsom i mikrovågsugn, hett vatten eller i direkt solljus.

Varning: Ta inte av nålhättan förrän du är redo att genomföra injektionen.

Steg 2 Tvätta dina händer

2.1 Tvätta händerna med tvål och vatten (Bild G) och torka dem noggrant.

Varning: Handskar ersätter inte behovet av att tvätta händerna.



Bild G

Steg 3 Kontrollera förfyllda pennan

3.1 Kontrollera det genomskinliga spruthöljet för att säkerställa att:

- Vätskan är klar, färglös och partikelfri (Bild H).
- Glassprutan inte är sprucken eller trasig (Bild H).

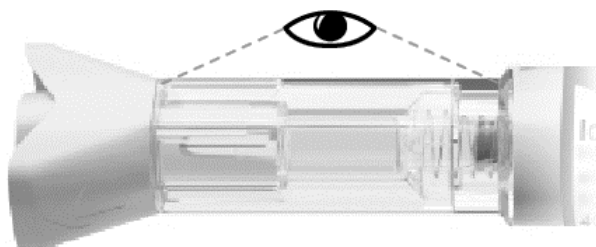


Bild H

Varning: Använd inte den förfyllda injektionspennan om vätskan innehåller partiklar, är grumlig, har färgats, innehåller flagor eller har tecken på skada.

I så fall, kasta injektionspennan i avfallsbehållaren för vassa föremål och kontakta sjukvårdspersonal eller apotekspersonal.

3.2 Kontrollera etiketten för att säkerställa att:

- Det står Kromea på den förfyllda injektionspennan (Bild I).
- Den förfyllda injektionspennans utgångsdatum inte är passerat (Bild I).



Figur I

Varning: Använd inte den förfyllda injektionspennan om det inte står Kromea på den och/eller om utgångsdatum har passerat.

I så fall, kasta den förfyllda injektionspennan i avfallsbehållaren för vassa föremål och kontakta sjukvårdspersonal eller apotekspersonal.

Steg 4 Välj injektionsställe

4.1 Välj injektionsställe (Bild J) på:

- Lårens framsida.
- Buken (injicera minst 5 centimeter från naveln).

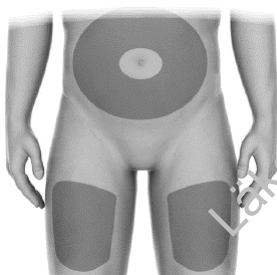


Bild J

4.2 Välj ett annat injektionsställe (minst 2,5 centimeter från senast använda injektionsställe) för varje injektionstillfälle för att minska rodnad, irritation eller andra hudbesvär.

Varning: Injicera inte på ett område som är ömt, har blåmärken, är rött, hårt eller ett område med ärr eller hudbristningar.

Varning: Om du har psoriasis, **injicera inte** i skadad hud eller i något rött, tjockt, upphöjt eller fjälligt plack.

Steg 5 Rengör injektionsstället

5.1 Rengör injektionsstället med en spritsudd (Bild K).

Varning: Blås inte på **och** rör inte vid injektionsstället efter rengöring.

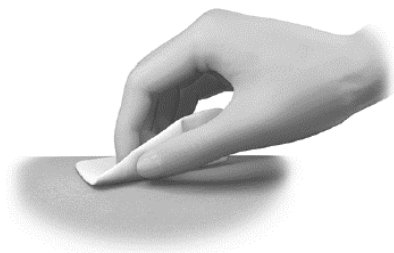


Bild K

Steg 6 Ge injektionen

6.1 Ta bort nålhättan

- Håll den förfyllda injektionspennan uppåt och dra av nålhättan rakt ut (Bild L).

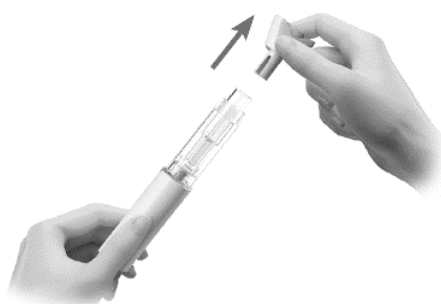


Bild L

Det kan finnas vätskedroppar på nålens spets.

- Kasta nålhättan.

Varning: Vrid inte av nålhättan.

Varning: Sätt inte tillbaka nålhättan på den förfyllda injektionspennan.

6.2 Placering av den förfyllda injektionspennan

- Håll den förfyllda injektionspennan så att du kan se det genomskinliga spruthöljet.
- Håll tummen ovanför den gula injektionsknappen (utan att nudda den) (Bild M).



Bild M

- Sätt den förfyllda injektionspennan mot huden i 90 graders vinkel (Bild N).

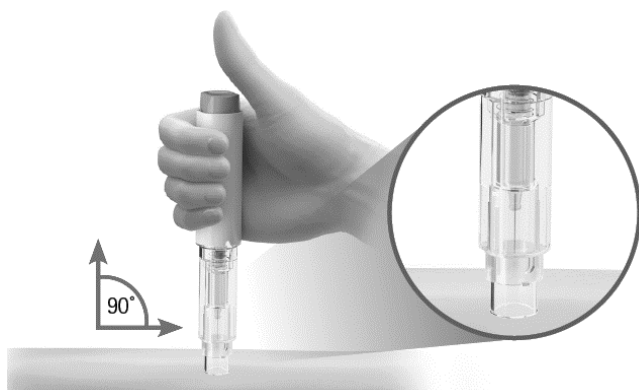


Bild N

Före injektionen

- Tryck ner den förfyllda injektionspennan mot huden och håll den stadigt mot huden tills nålskyddet är helt nedtryckt. Detta låser upp injektionsknappen (Bild O).

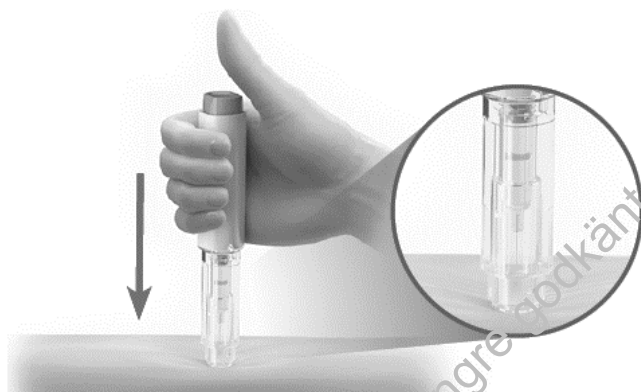


Bild O

Efter injektionen

6.3 Ge injektionen

- Tryck ner injektionsknappen (Bild P). Du kommer höra ett tydligt klickljud som betyder att injektionen har börjat.
- Fortsätt att HÅLLA den förfyllda injektionspennan stadigt.
- SE TILL att sprutkolven rör sig hela vägen ner till slutet (Bild P).

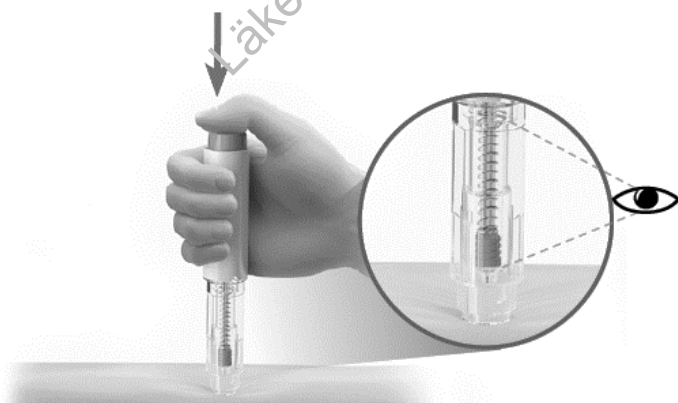
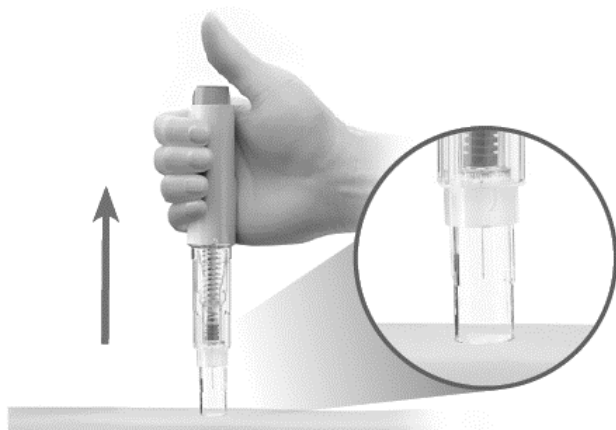


Bild I

Efter injektionen

Varning: Lyft inte upp den förfyllda injektionspennan från huden förrän kolven har rört sig hela vägen ner och all vätska har injicerats.

- När sprutkolven har kommit ner till slutet och inte rör sig mer, fortsätt att hålla kvar i 5 sekunder.
- Lyft den förfyllda injektionspennan från huden (Bild Q).
- Nålskyddet kommer att glida ner och säkras fast för att skydda dig från nålen (Bild Q).



Figur Q

Varning: Ring sjukvårdspersonal eller apotekspersonal om du har några problem.

6.4 Om det finns blod eller vätska på injektionsstället, tryck försiktigt med en bomullstuss eller gasväv mot huden. (Bild R).



Bild R

Steg 7

Kasta förfyllda pennan

7.1 Kasta den använda förfyllda injektionspennan direkt efter användning i avfallsbehållaren för vassa föremål (Bild S).



Bild S

Varning: Förvara avfallsbehållaren för vassa föremål utom syn- och räckhåll för barn.

Varning: Kasta inte den förfyllda injektionspennan i hushållsavfallet.

Om du inte har en avfallsbehållare för vassa föremål, kan du använda en hushållsbehållare som:

- Är gjord av hårdplast;
- Kan förslutas med tätt, punkteringssäkert lock vilket skyddar vasst avfall från att falla ur,
- Står upprätt och stabilt under användning,
- Inteläcker och
- Är tydligt märkt med en varning för farligt innehåll.

7.2 När avfallsbehållaren för vassa föremål nästan är full, följ lokala riktlinjer för att kassera avfallsbehållaren för vassa föremål på rätt sätt.

Återanvänd inte din avfallsbehållare för vassa föremål.

Steg 8 Skriv ner din injektion

8.1 Som hjälp för att komma ihåg när och var du ska ta din nästa injektion, skriv ner injektionsdatum samt använda injektionsställen. (Bild T).



Bild T

Bipacksedel: Information till patienten

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan ditt barn börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för ditt barn.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Läkaren kommer även ge dig ett patientkort, som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om före Kromeya ges till ditt barn och under behandling med Kromeya. Behåll detta patientkort under behandling och i fyra månader efter din (eller ditt barns) sista injektion.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar ditt barns.
- Om du eller ditt barn får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

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

1. Vad Kromeya är och vad det används för

Kromeya innehåller den aktiva substansen adalimumab, ett läkemedel som verkar på kroppens immunförsvar.

Kromeya är avsett för behandling av följande inflammatoriska sjukdomar:

- polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (ledgångsreumatism),
- entesitrelaterad artrit (barnreumatisk ledsjukdom),
- barn och ungdomar med plackpsoriasis (muskel-, senfästes- och ledinflammation),
- barn och ungdomar med Crohns sjukdom (inflammation i tarmen),
- barn och ungdomar med uveit (uveit utan infektion, inflammation i ögat).

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

Målet för adalimumab är ett annat protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNF α), som finns i förhöjda nivåer vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan. Genom att binda till TNF α , blockerar Kromeya dess effekt och minskar inflammationen vid dessa sjukdomar.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit är inflammatoriska sjukdomar i lederna som vanligtvis uppkommer för första gången i barndomen.

Kromeya används för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit. Ditt barn kan först få andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt, så kommer ditt barn att få Kromeya för att behandla polyartikulära juvenila idiopatiska artrit eller entesitrelaterad artrit.

Barn och ungdomar med plackpsoriasis

Plackpsoriasis är en hudsjukdom som orsakar röda, flagiga och torra plack på huden som täcks av silvriga fjäll. Plackpsoriasis kan också involvera naglarna, som då kan smula sönder, bli tjockare och lyfta från nagelbädden, vilket kan vara smärtsamt. Psoriasis tros orsakas av en störning i kroppens immunsystem som leder till en ökad produktion av hudceller.

Kromeya används för att behandla svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar 4 – 17 år där behandling direkt på huden och ljusbehandling inte har fungerat eller inte är lämpligt.

Barn och ungdomar med Crohns sjukdom

Crohns sjukdom är en inflammatorisk tarmsjukdom.

Kromeya används för behandling av Crohns sjukdom hos barn 6 – 17 år. Ditt barn kan först få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt bra, kommer ditt barn att få Kromeya för att minska tecken och symtom på sjukdomen.

Barn och ungdomar med uveit

Uveit är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat. Inflammationen kan leda till försämrad syn och/eller förekomst av floaters i ögat (svarta prickar eller stripiga linjer som rör sig över synfältet). Kromeya fungerar genom att minska denna inflammation.

Kromeya används för att behandla barn från 2-års ålder med kronisk uveit utan infektion där inflammationen påverkar främre delen av ögat.

2. Vad du behöver veta innan ditt barn använder Kromeya

Använd inte Kromeya

- Om ditt barn är allergisk mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om ditt barn har en allvarlig infektion, inklusive tuberkulos, sepsis (blodförgiftning) eller andra opportunistiska infektioner (ovanliga infektioner i samband med ett försvagat immunförsvar). Det är viktigt att du talar om för läkare om ditt barn har symtom på infektioner, t.ex. feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem (se ”Varningar och försiktighet”).
- Om ditt barn har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att berätta för läkaren om ditt barn har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma (se ”Varningar och försiktighet”).

Varningar och försiktighet

Tala med ditt barns läkare eller apotekspersonal innan Kromeya används.

Allergisk reaktion

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

Infektion

- Om ditt barn har någon infektion, inklusive kroniska infektioner eller lokala infektioner (t.ex. bensår) rådgör med läkaren innan du börjar med Kromea. Om du är osäker, kontakta läkaren.
- Ditt barn kan lättare få infektioner när han/hon får behandling med Kromea. Denna risk kan öka ifall han/hon har nedsatt lungfunktion. Dessa infektioner kan vara allvarliga och inkludera tuberkulos, infektioner orsakade av virus, svamp, parasiter eller bakterier, eller andra ovanliga smittämnen och sepsis (blodförgiftning). I sällsynta fall kan dessa infektioner bli livshotande. Det är viktigt att berätta för läkaren om ditt barn får symtom såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär. Läkaren kan råda dig att tillfälligt sluta använda Kromea.

Tuberkulos

- Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med adalimumab, kommer läkaren att undersöka ditt barn för tecken och symtom på tuberkulos innan behandling med Kromea påbörjas. Denna inkluderar en omfattande sjukdomshistoria och screeningundersökningar (t.ex. lungröntgen och en tuberkulintest). Utförandet och resultaten av dessa tester ska anges på ditt barns patientkort. Det är mycket viktigt att du berättar för läkaren om ditt barn någonsin har haft tuberkulos, eller om han/hon har varit i nära kontakt med någon som har haft tuberkulos. Tuberkulos kan utvecklas under behandling även om ditt barn har fått förebyggande behandling mot tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktminskning, apati, lätt feber), eller om någon annan infektion uppkommer under eller efter behandlingen, måste du genast berätta detta för läkaren.

Resa/återkommande infektion

- Tala om för läkaren ifall ditt barn har bott eller rest i regioner där svampinfektioner såsom histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos är vanliga.
- Tala om för läkaren om ditt barn tidigare har haft problem med återkommande infektioner eller andra åkommor som ökar risken för infektioner.

Hepatit B virus

- Tala om för läkaren ifall ditt barn är bärare av hepatit B virus (HBV), ifall han/hon har en aktiv HBV-infektion eller om du tror att han/hon löper risk att få HBV. Läkaren bör testa ditt barn för Hepatit B. Adalimumab kan reaktivera av HBV-infektion hos personer som är bärare av detta virus. I vissa sällsynta fall, speciellt ifall ditt barn tar andra läkemedel som hämmar immunsystemet, kan reaktivering av HBV-infektion vara livshotande.

Symtom på infektion

- Det är viktigt att tala om för läkare om ditt barn får symtom på infektioner, såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär.

Operation eller tandingrepp

- Om ditt barn snart ska genomgå en operation eller ett tandingrepp, informera läkaren om att han/hon tar Kromea. Läkaren kan råda att tillfälligt sluta använda Kromea.

Demyelinerande sjukdom

- Om ditt barn har eller utvecklar en demyelinierande sjukdom (en sjukdom som påverkar det skyddande skiktet runt nerverna såsom multipel skleros), kommer läkaren att göra en bedömning om han/hon kan få eller ska fortsätta behandlas med Kromea. Berätta omedelbart för läkaren om ditt barn får symtom så som ändringar i synen, svaghet i armar eller ben, eller domningar eller stickningar någonstans på kroppen.

Vaccin

- Vissa vacciner innehåller levande men försvagade bakterier eller virus och ska inte ges under behandling med Kromea eftersom det kan orsaka infektioner. Kontrollera med läkaren innan ditt barn vaccineras. Det rekommenderas att barn, om möjligt, får alla vaccin som de ska ha enligt riktlinjerna för deras ålder, innan behandlingen Kromeapåbörjas. Om du har fått Kromea under din graviditet, så kan ditt nyfödda barn ha en ökad risk för att få en infektion i upp till cirka fem månader efter den sista dosen du fick under graviditeten. Det är viktigt att du berättar för barnläkaren och annan sjukvårdspersonal om att du använde Kromea under din graviditet så att de kan bestämma när ditt nyfödda barn ska vaccineras.

Hjärtsvikt

- Det är viktigt att berätta för läkaren om ditt barn har haft eller har en allvarlig hjärtåkomma. Om ditt barn har mild hjärtsvikt och behandlas med Kromea, måste hans/hennes hjärtproblem övervakas noggrant av läkare. Om han/hon utvecklar nya symtom eller om symtom på hjärtsvikt förvärras (t.ex. andfåddhet eller svullna fötter), måste du kontakta läkare omedelbart. Läkaren kommer avgöra om ditt barn bör få Kromea.

Feber, blåmärken, blödningar eller blekhet

- Hos vissa patienter klarar inte kroppen att tillverka tillräckligt antal blodceller som bekämpar infektioner eller stoppa blödningar. Om ditt barn får feber som inte går ner, får blåmärken eller blöder lätt eller ser mycket blek ut bör du omedelbart ringa läkare. Läkaren kan då besluta att behandlingen ska avbrytas.

Cancer

- Mycket sällsynta fall av vissa cancertyper har förekommit hos barn och vuxna som behandlas med adalimumab eller andra TNF α -blockerare. Patienter med svårare reumatoid artrit som har haft sjukdomen under längre tid kan ha en förhöjd risk att utveckla lymfom och leukemi (cancer som påverkar blodkropparna och benmärg). Om ditt barn behandlas med Kromea så kan risken för att utveckla lymfom, leukemi eller annan cancertyp öka. Vid sällsynta tillfällen har en specifik och allvarlig typ av lymfom observerats hos patienter som använder adalimumab. Vissa av dessa patienter behandlades också med läkemedlen azatioprin eller merkaptopurin. Berätta för läkaren om ditt barn tar azatioprin eller merkaptopurin tillsammans med Kromea.
- Även fall av icke-melanom hudcancer har förekommit hos patienter som behandlats med adalimumab. Om nya områden av skadad hud uppträder under eller efter behandlingen, eller om befintliga märken eller områden med skadad hud ändrar utseende, berätta det för läkaren.
- Det har förekommit andra cancerformer än lymfom, hos de patienter med en särskild lungsjukdom kallad kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och som behandlas med andra TNF α -blockerare. Om ditt barn har KOL, eller är storrökare, ska du diskutera med läkarna huruvida det är lämpligt att behandla ditt barn med TNF α -blockerare.

- I sällsynta fall kan behandling med Kromea ge ett lupusliknande syndrom. Kontakta läkaren om symtom som ihållande oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet uppstår.

Andra läkemedel och Kromea

Tala om för läkare eller apotekspersonal om ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

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

Ditt barn ska inte använda Kromea tillsammans med läkemedel som innehåller de aktiva substanserna anakinra eller abatacept på grund av den ökade risken för allvarliga infektioner. Kombinationen av adalimumab liksom TNF α -antagonister och anakinra eller abatacept rekommenderas inte eftersom det kan öka risken för infektioner, inklusive allvarliga infektioner och andra farmakologiska interaktioner. Om du har frågor, kontakta läkare.

Graviditet och amning

Om ditt barn är gravid, tror sig vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga hennes läkare innan hon använder detta läkemedel.

Ditt barn rekommenderas att undvika att bli gravid och måste använda adekvat preventivmetod när hon använder Kromea och fortsätta använda det minst 5 månader efter den sista injektionen med Kromea. Om ditt barn blir gravid, kontakta läkare.

Kromea 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.

Kromea kan användas under amning.

Om ditt barn får Kromea under sin graviditet, så kan hennes nyfödda barn ha en ökad risk för att få en infektion. Det är viktigt att du berättar för barnläkaren och annan sjukvårdspersonal om att hon använde Kromea under sin graviditet innan det nyfödda barnet ska vaccineras. (För mer information se avsnittet "Vaccin".)

Körförmåga och användning av maskiner

Kromea 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 Kromea används.

Kromea innehåller natrium

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

3. Hur du använder Kromea

Använd alltid detta läkemedel enligt barnläkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga barnläkare eller apotekspersonal om du är osäker angående instruktionerna eller om du har några frågor. Läkaren kan förskriva en annan styrka av Kromea om ditt barn behöver en annan dosering.

Kromeya injiceras under huden (subkutan användning). En 40 mg förfylld spruta och en 40 mg förfylld injektionspenna finns även tillgängliga för användning.

Den rekommenderade dosen av Kromeya för varje godkänt användningsområde visas i tabellen nedan.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Observera
Barn, ungdomar och vuxna från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Ej tillämbart
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger från 10 kg upp till 30 kg	20 mg varannan vecka	Ej tillämbart

Entesitrelaterad artrit

Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Observera
Barn, ungdomar och vuxna från 6 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Ej tillämbart
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger från 15 kg upp till 30 kg	20 mg varannan vecka.	Ej tillämbart

Barn och ungdomar med plackpsoriasis

Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Observera
Barn och ungdomar 4 – 17 år som väger 30 kg eller mer	Startdos på 40 mg, följt av 40 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Ej tillämbart
Barn och ungdomar 4 – 17 år som väger från 15 kg upp till 30 kg	startdos på 20 mg, följt av 20 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.	Ej tillämbart

Barn och ungdomar med Crohns sjukdom

Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Observera
Barn och ungdomar 6 – 17 år som väger 40 kg eller mer	Startdos på 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) följt av 40 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs, kan läkaren ge dig en startdos på 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på samma dag eller två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd), följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner på samma dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka	Om denna dos inte fungerar tillräckligt bra kan läkaren öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg	Startdos på 40 mg 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 denna dos inte fungerar tillräckligt bra kan ditt barns läkare öka doseringen till 20 mg varje vecka.

Barn och ungdomar med uveit		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Observera
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger mindre än 30 kg	20 mg varannan vecka	Läkaren kan ordinera en startdos på 40 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen. Kromeya rekommenderas att användas tillsammans med metotrexat
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Läkaren kan också ordinera en startdos på 80 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen. Kromeya rekommenderas att användas tillsammans

		med metotrexat
--	--	----------------

Hur Kromea ges

Kromea ges via en injektion under huden (via subkutan injektion).

Detaljerade instruktioner om hur Kromea injiceras finns i avsnitt 7 ”Bruksanvisning”.

Om du har givit ditt barn mer Kromea än du borde

Om du av misstag råkar injicera en större mängd Kromea lösning eller om du injicerat Kromea oftare än du borde kontakta läkaren och berätta för honom/henne att ditt barn har fått för mycket. Ta alltid med dig den ytterkartongen eller injektionsflaskan, även om den är tom.

Om du givit ditt barn mindre Kromea än du borde

Om du oavsiktligt injicerat en mindre mängd Kromea lösning eller om du injicerar Kromea mindre ofta än ditt barns läkare eller apotekspersonalen har sagt att du ska, bör du kontakta ditt barns läkare eller apotekspersonalen och berätta att ditt barn har fått en mindre dos än avsett. Ta alltid med dig ytterkartongen eller injektionsflaskan, även om den är tom.

Om du har glömt att ge ditt barn Kromea

Om du glömmar bort att ge ditt barn en Kromea-injektion, ska du ge en Kromedos så snart du kommer ihåg detta. Ge sedan ditt barn sin nästa dos på den bestämda dagen som du skulle ha gjort om du inte hade glömt bort en dos.

Om ditt barn slutar att använda Kromea

Beslutet att sluta använda Kromea ska diskuteras med ditt barns läkare. Ditt barns symtom kan återkomma då behandlingen avslutas.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. De flesta biverkningar är milda till måttliga. Vissa kan emellertid vara allvarliga och kräva behandling. Biverkningar kan uppträda upp till 4 månader eller senare efter den sista Kromea injektionen.

Sök akut läkarvård om du märker något av följande tecken på allergisk reaktion eller hjärtsvikt:

- allvarliga utslag, nässelutslag;
- svullet ansikte, svullna händer, fötter;
- ansträngd andning, svårt att svälja;
- andnöd vid ansträngning eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar.

Berätta för läkaren så fort som möjligt om du märker något av det följande

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

Följande biverkningar har observerats vid användning av adalimumab.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- reaktioner på injektionsstället (inklusive smärta, svullnad, rodnad eller klåda);
- luftvägsinfektioner (inklusive förkylning, rinnande näsa, bihåleinflammation, lunginflammation);
- huvudvärk;
- buksmärta;
- illamående och kräkning;
- hudutslag;
- muskelsmärta.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning och influensa);
- infektioner i tarmarna (inklusive gastroenterit);
- hudinfektioner (inklusive cellulit och bältros);
- öroninfektioner;
- muninfektioner (inklusive tandinfektioner och herpes på läpparna);
- infektioner i könsorganen;
- urinvägsinfektioner;
- svampinfektioner;
- ledinfektioner;
- godartade tumörer;
- hudcancer;
- allergiska reaktioner (inklusive säsongssallergi);
- uttorkning;
- humörsvängningar (inklusive depression);
- oro;
- problem att sova;
- känselstörningar såsom stickningar, myrkrypningar eller domning;
- migrän;
- symtom på nervrotskompression (inklusive smärta i korsryggen och bensmärta);
- synstörningar;
- ögoninflammation;
- inflammation i ögonlocket och ögonsvullnad;
- yrsel (känsla av att rummet snurrar);
- känsla av att hjärtat slår snabbt;
- högt blodtryck;
- rodnad;
- blödning (blodansamling, svullnad av koagulerat blod);
- hosta;
- astma;
- andfåddhet;
- blödning i magtarmkanalen;
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppblåsthet, halsbränna);
- magsyre-reflux;
- torra ögon och torr mun;
- klåda;
- kliande utslag;
- blåmärken;
- hudinflammation (såsom eksem);
- sköra finger- och tånaglar;
- ökad svettning;

- håravfall;
- nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis;
- muskelspasmer;
- blod i urinen;
- njurproblem;
- bröstsmärta;
- ödem (vätskeansamling i kroppen som gör att den påverkade vävnaden svullnar);
- feber;
- sänkt antal blodplättar vilket ökar risken för blödning eller blåmärken;
- försämrad läkning.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- ovanliga infektioner (vilket inkluderar tuberkulos och andra infektioner) som kan uppstå då motståndet mot sjukdomarna är sänkt;
- neurologiska infektioner (inklusive hjärnhinneinflammation orsakad av virus);
- ögoninfektioner;
- bakterieinfektioner;
- divertikulit (inflammation och infektion av tjocktarmen);
- cancer, inklusive cancer som påverkar lymfsystemet (lymfom) och melanom (en typ av hudcancer);
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (vanligen som sjukdomen sarkoidos);
- vaskulit (inflammation i blodkärlen);
- skakningar;
- neuropati (nervsjukdom);
- stroke;
- dubbelseende
- hörselbortfall, ringande öron;
- känsla av att hjärtat slår oregelbundet såsom ett missat hjärtslag;
- hjärtproblem som kan orsaka andfåddhet eller svullna fötter;
- hjärtinfarkt;
- ett bråck i den stora artärväggen, inflammation och koagel i en ven, blockering av ett blodkärl;
- lungsjukdom som ger andfåddhet (inklusive lunginflammation);
- lungemboli (blockering i en lungartär);
- pleural effusion (onormal vätskeansamling mellan lungor och bröstorg);
- inflammation i bukspottkörteln som orsakar svår smärta i buken och ryggen;
- svårighet att svälja;
- ansiktsödem (svullnad);
- gallblåseinflammation, gallstenar;
- fettlever (fettansamling i levercellerna);
- nattliga svettningar;
- ärr;
- onormalt muskelsönderfall;
- systemisk lupus erythematosus (en autoimmun sjukdom med inflammation av huden, hjärtat, lungor, leder och andra organsystem);
- sömnavbrott;
- impotens;
- inflammationer.

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

- leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg);
- allvarlig allergisk reaktion med chock;
- multipel skleros;

- nervrubbing (såsom inflammation i synnerven till ögat och Guillain-Barré syndrom, en sjukdom som kan orsaka muskelsvaghet, känselrubbingar, stickningar i armar och överkropp);
- hjärtat slutar pumpa;
- lungfibros (ärrbildning i lungan);
- intestinal perforation (hål på tarmen);
- hepatit (leverinflammation);
- reaktivering av hepatit B-infektion;
- autoimmun hepatit (leverinflammation orsakad av kroppens eget immunsystem);
- kutan vaskulit (inflammation av blodkärlen i huden);
- Stevens-Johnson syndrom (livshotande tillstånd med influensasymtom och hudutslag);
- ansiktsödem (svullnad) associerad med allergiska reaktioner;
- erytema multiforme (inflammatoriska hudutslag);
- lupus-liknande syndrom;
- angioödem (lokal svullnad av huden);
- lichenoida hudreaktioner (kliande röd-lila hudutslag).

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- hepatosplenisk T-cellslymfom (en sällsynt blodcancer som ofta är dödlig);
- Merkel-cellcarcinom (en sorts hudcancer);
- leversvikt;
- förvärrande av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (ser ut som hudutslag och åtföljs av muskelsvaghet).

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

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- låga blodvärden för vita blodceller;
- låga blodvärden för röda blodceller;
- förhöjda lipider i blodet;
- förhöjda leverenzymmer.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- höga blodvärden för vita blodceller;
- låga blodvärden för blodplättar;
- förhöjd urinsyra i blodet;
- avvikande blodvärden för natrium;
- låga blodvärden för kalcium;
- låga blodvärden för fosfat;
- högt blodsocker;
- höga blodvärden för laktatdehydrogenas;
- autoantikroppar närvarande i blodet;
- låga blodvärden för kalium.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- förhöjda värden av bilirubin (blodprov av levern).

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

- låga blodvärden för vita blodceller, röda blodceller och blodplättar.

Rapportering av biverkningar

Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella**

rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Kromeya ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får inte frysas.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Alternativ förvaring:

Vid behov (till exempel om du reser), så kan Kromeya förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) upp till högst 14 dagar – säkerställ att den skyddas från ljus.

Då den tas ur kylskåpet för förvaring i rumstemperatur, **måste injektionsflaskan användas inom 14 dagar eller kasseras**, även om den senare stoppas tillbaka i kylskåpet.

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

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är adalimumab. Varje injektionsflaska innehåller 40 mg av adalimumab i 0,8 ml lösning.
- De övriga innehållsämnen är natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, mannitol, natriumklorid, citronsyramonohydrat, natriumcitrat, polysorbat 80, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kromeya 40 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning (injektion) för pediatrik användning kommer som en steril 0,8 ml klar, färglös lösning med 40 mg adalimumab.

Kromeya 40 mg/0,8 ml injektionsvätska, lösning för pediatrik användning tillhandahålls i en injektionsflaska av glas. Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska (0,8 ml steril lösning), 1 steril injektionsspruta, 1 steril nål, 1 adapter till injektionsflaska och 2 spritsuddar.

Kromeya finns tillgänglig som injektionsflaska, förfylld spruta och som förfylld injektionspenna.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tyskland

Tillverkare

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Österrike

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italien

Denna bipacksedel ändrades senast

Andra källor för information

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

7. Bruksanvisning

Säkerställ att du har läst, förstått och följer denna bruksanvisning innan du använder Kromeya. Sjukvårdspersonal bör visa dig hur du förbereder och injicerar Kromeya på rätt sätt genom att använda detta set med injektionsflaskor, innan du använder det för första gången. Tala med sjukvårdspersonal om du har några frågor.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

7. Bruksanvisning

Kromeya[®] injektionsflaska

Komponenter för engångsanvändning och
läkemedel i injektionsflaska (adalimumab) för
subkutan injektion
40 mg/0,8 mL



Läs hela denna bruksanvisning noggrant innan du använder Kromeya set med injektionsflaskor.

Viktig information

- Använd endast Kromeya set med injektionsflaskor om sjukvårdspersonal har lärt dig hur du ska använda det på rätt sätt.
- Kromeya set med injektionsflaskor är endast avsett för engångsbruk.
- Barn får inte injicera sig själva. Injektion måste utföras av en vuxen som har instruerats i hur man ska göra.
- Förvara alla artiklar från Kromeya set med injektionsflaskor samt avfallsbehållaren för vassa föremål utom syn- och räckhåll för barn.
- **Skaka inte** sprutan eller injektionsflaskan. Omskakning kan orsaka skada.
- Kontakta sjukvårdspersonal eller apotekspersonal om du har frågor eller behöver hjälp.

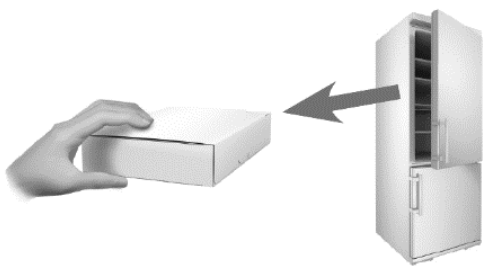
Förvaringsanvisning

- Förvara Kromeya set med injektionsflaskor i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
- Förvara Kromeya injektionsflaska i kylskåp mellan 2 °C och 8 °C.
- Vid behov, t.ex. vid resor, kan Kromeya set med injektionsflaskor förvaras i rumstemperatur i upp till 14 dagar.

Steg 1

**Samla ihop och kontrollera
eventuella skador**

1.1 Ta fram förpackningen Kromeya set med injektionsflaskor från kylskåpet.



1.2 Lägg setet i rumstemperatur under minst 30 minuter så läkemedlet värms upp. Injektion med kallt läkemedel kan göra ont.



Varning: Värm inte upp setet på något annat sätt, såsom i mikrovågsugn, hett vatten eller i direkt solljus.

1.3 Öppna setet och ta fram alla delar och lägg dem på en ren, torr, plan yta. Kontrollera alla delar för att säkerställa att varken förpackning eller innehåll är skadat.



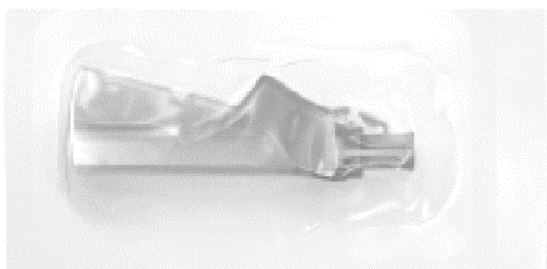
Injektionsflaska



Adapter



Spritsudd



Nål



Spruta

Varning: Använd inte om något är skadat.

1.4 Du kommer även behöva nedanstående utrustning som inte följer med i setet:

- En ren bomullstuss eller gasväv, och
- En behållare för riskavfall (se avsnitt 7.2).

Öppna avfallsbehållaren för vassa föremål så den är färdig att användas.



1.5 Kontrollera dina anteckningar över injektionsdatum och injektionsställen så du vet vilket injektionsställe du kan välja för denna injektion.



Steg 2

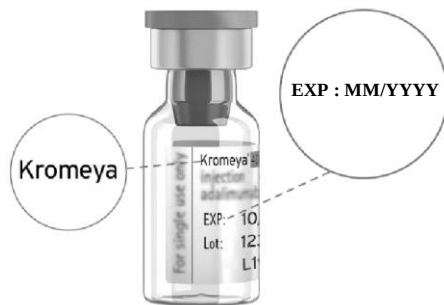
Förbered injektionsflaskan

2.1 Tvätta händerna med tvål och vatten och torka dem noggrant.



Varning: Handskar ersätter inte behovet av att tvätta händerna.

2.2 Kontrollera att det står Kromea på etiketten på injektionsflaskan Kromea och kontrollera utgångsdatum.



Varning: Använd inte injektionsflaskan om:

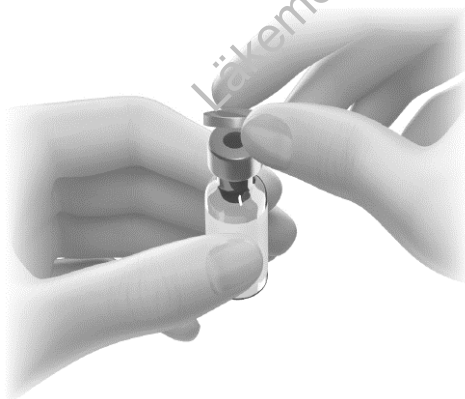
- Det inte står Kromea på injektionsflaskan.
- Injektionsflaskans utgångsdatum är passerat.

2.3 Kontrollera vätskan för att säkerställa att:
Vätskan är klar, färglös och partikelfri.

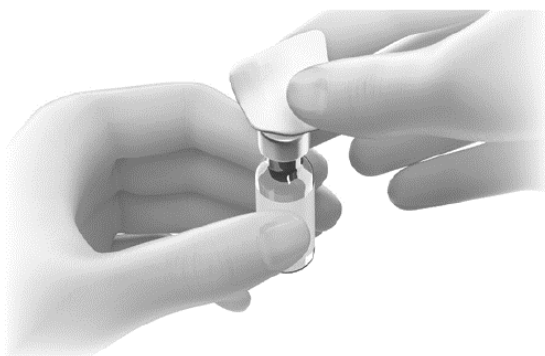


Varning: Använd inte injektionsflaskan om vätskan är grumlig, har färgats eller innehåller partiklar eller flagor.

2.4 Ta försiktigt av det gula locket från injektionsflaskan.

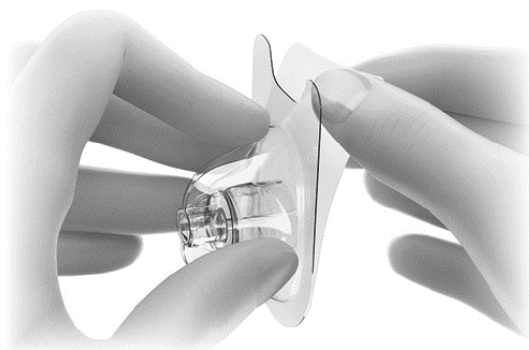


2.5 Torka av hela toppen på injektionsflaskan med en spritsudd och kasta därefter spritsudden.



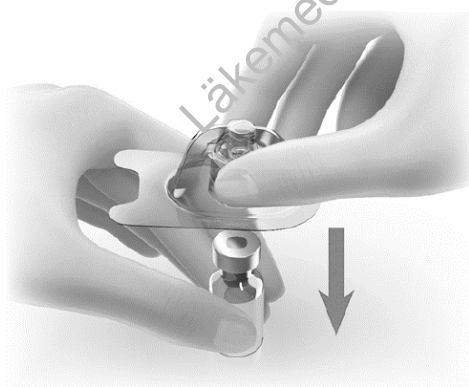
Varning: Rör inte toppen på injektionsflaskan efter rengöringen.

2.6 Dra av skyddspappret från förpackningen till injektionsflaskans adapter, utan att ta fram adaptern ur sin förpackning.

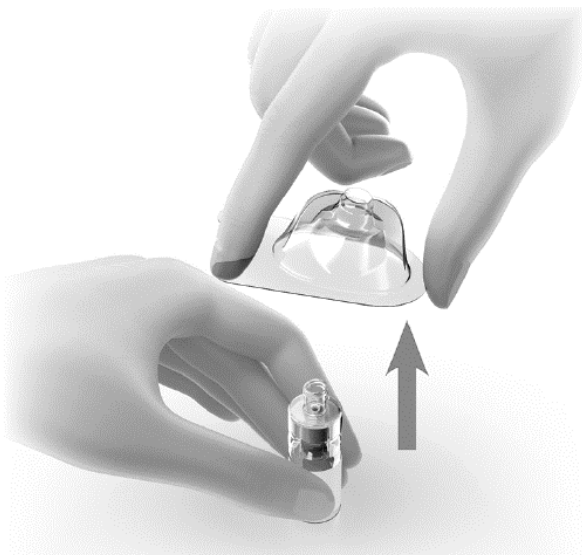


Varning: Rör inte injektionsflaskans adapter.

2.7 Med injektionsflaskans adapter kvar i sin förpackning, tryck fast adaptern på toppen av injektionsflaskan tills den hakar fast.

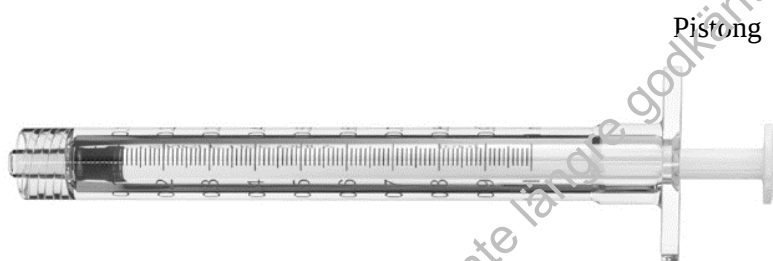


2.8 Håll i injektionsflaskan och lyft bort förpackningen. Lyft i förpackningens ytterkanter så att adaptern hålls kvar på injektionsflaskans topp.



Steg 3

Förbered sprutan



Toppen

Cylindern

Sprutan

3.1 Öppna (dra isär) sprutans förpackning och ta tag i sprutcylindern.



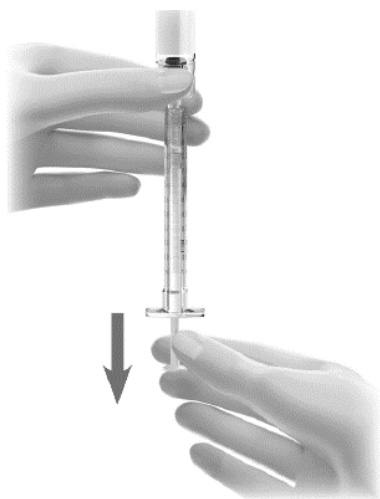
Varning: Rör inte sprutans spets.

3.2 Håll i injektionsflaskans adapter, stick in sprutans spets i den och skruva fast.



3.3 Vänd injektionsflaskan upp och ner, så den är lodrät, med sprutan fastsatt.

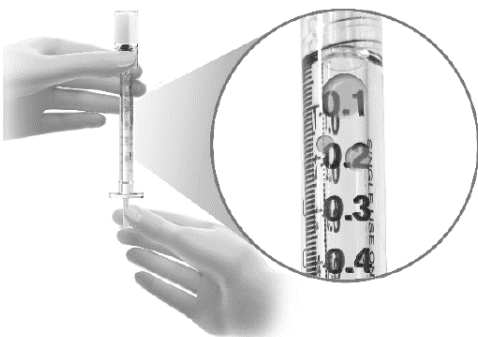
3.4 Behåll injektionsflaskan och sprutan i lodrätt läge och dra långsamt fram förskriften dos.



Varning: Om kolven dras helt ut från sprutan, kasta då sprutan.

Försök inte att sätta tillbaka kolven och sen använda ett nytt set.

3.5 Tryck långsamt tillbaka kolven hela vägen så läkemedlet kommer tillbaka till injektionsflaskan. Då försvinner luftfickor eller bubblor.



Dra återigen långsamt ut kolven till förskriften dos och stanna.

Om du fortfarande ser luftfickor eller bubblor på sprutans spets, upprepa detta steg tills luftfickor och bubblor är borta. **Skaka inte** sprutan.

Varning: Använd inte sprutan om det finns mycket luft i den.

3.6 Vänd på injektionsflaskan och sprutan, håll stadigt i adaptern till injektionsflaskan och skruva av sprutan från den.



3.7 Lägg sprutan på en ren, plan yta.

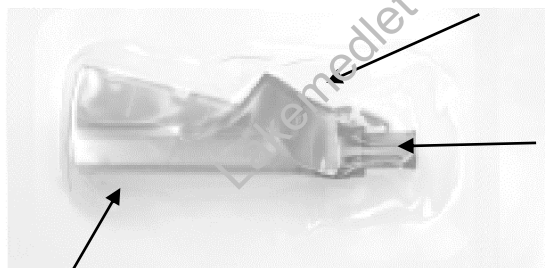
Varning: Rör inte sprutans spets.

Varning: Kasta inte injektionsflaskan.

Steg 4

Förbered nålen

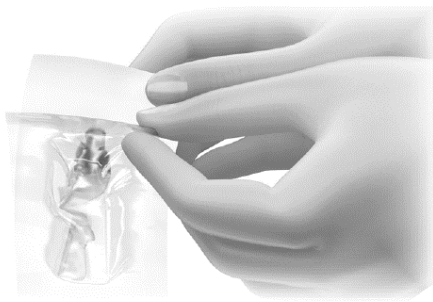
Säkerhetsförslutning



Hätta

Nål

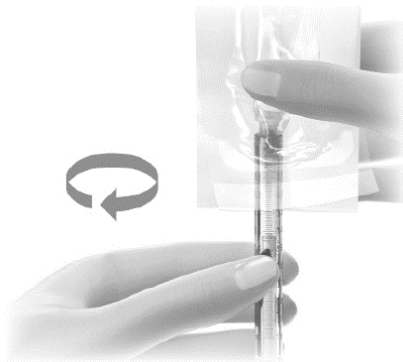
4.1 Öppna (dra isär) förpackningen till injektionsnålen för att synliggöra den gula sprutanslutningen.



Varning: Ta inte fram nålen från sin förpackning.

Varning: Rör inte den gula sprutanslutningen.

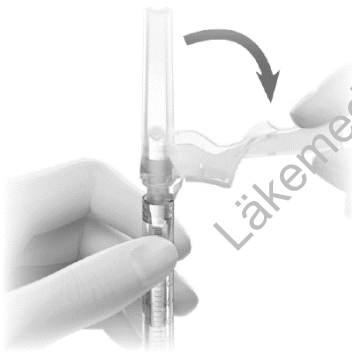
4.2 Fäst sprutans spets i den gula sprutanslutningen och skruva fast den.



4.3 Dra av nålens förpackning.

Varning: Ta inte av det genomskinliga nålskyddet.

4.4 Dra det rosa nålskyddet bakåt mot sprutan.



Varning: Ta inte loss det rosa nålskyddet från den gula sprutanslutningen.

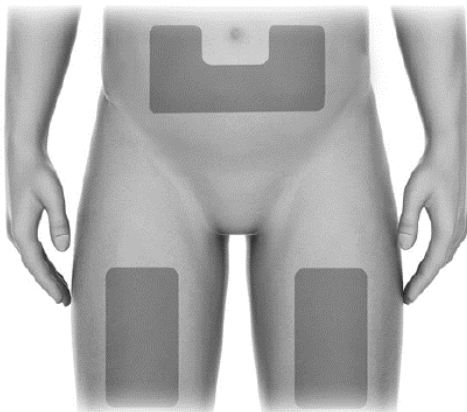
4.5 Lagg sprutan på en ren, plan yta.

Steg 5

Förbered injektionen

5.1 Välj ett injektionsställe på:

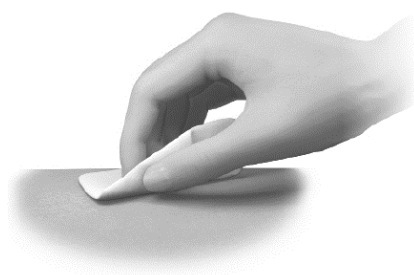
- Lårens framsida eller
- Nedre buken (injicera minst 5 centimeter från naveln).



Välj ett annat injektionsställe (minst 2,5 centimeter från senast använda injektionsställe) för varje injektionstillfälle för att minska rodnad, irritation eller andra hudbesvär.

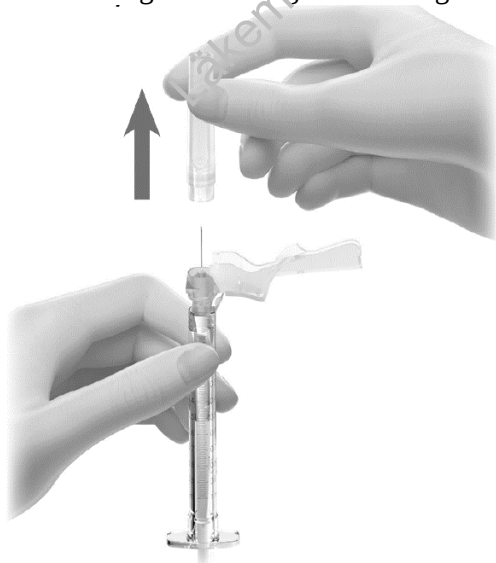
Varning: Injicera inte på ett område som är ömt, har blåmärken, är rött, hårt, eller ett område med ärr eller hudbristningar.

5.2 Rengör injektionsstället med en spritsudd och kasta den sen.



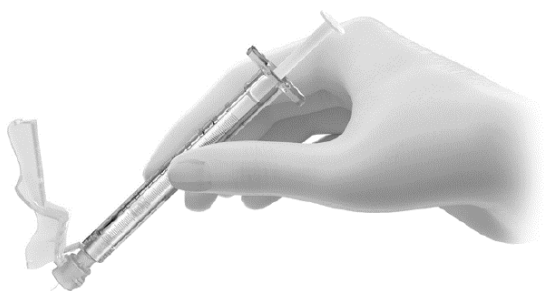
Varning: Blås inte på **och** rör inte vid injektionsstället efter rengöring.

5.3 Ta bort den genomskinliga nålhättan genom att dra av det rakt ut och kasta det sen.



Varning: Försök inte att sätta tillbaka nålhättan på nålen.

5.4 Håll sprutan som en penna med det rosa nålskyddet pekandes uppåt.



Steg 6

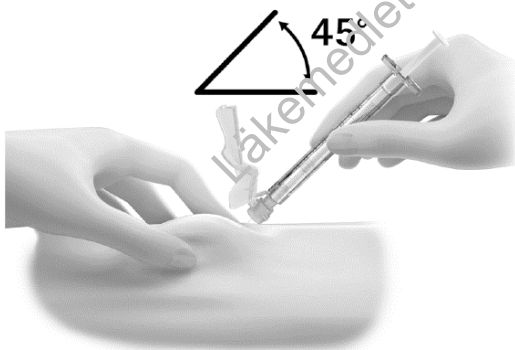
Ge injektionen

6.1 Använd andra handen för att försiktigt nypa ihop ett område rengjord hud och håll kvar.



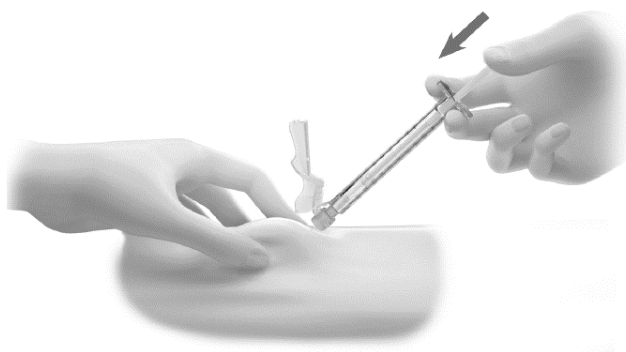
Varning: Rör inte vid stället där du tänker injicera.

6.2 Med en snabb, kort rörelse, stick in nålen i huden med en vinkel på 45 grader.



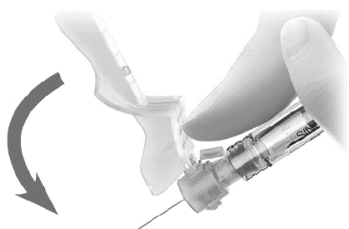
Observera: Efter hand kommer ni att hitta den vinkel (mellan 45° och 90°) som är mest behaglig för dig och barnet.

6.3 Tryck försiktigt ner den vita kolven hela vägen tills sprutan är tom.



6.4 Dra ut nålen från huden och var noga med att dra ut den i samma vinkel som den stacks in. Släpp därefter den nypna huden.

6.5 Centrera tummen eller pek fingret på den ojämna fingerplattan och tryck nålskyddet över nålen tills du hör eller känner att den låses.



6.6 Nålen är nu skyddad och ofarlig. Nu kan den kastas i behållaren för riskavfall.

Varning: Ring sjukvårdspersonal eller apotekspersonal om hela dosen inte injicerades.

6.7 Om det finns blod eller vätska på injektionsstället, tryck försiktigt med en ren bomullstuss eller gasväv mot huden i 10 sekunder.



Varning: Massera inte på injektionsstället.

Steg 7

Skriv ner injektionen och kasta delarna

7.1 Nu när injektionen är avslutad, behöver dina anteckningar uppdateras med:

- injektionsställe
- datum
- eventuellt problem som uppkom
- lot-nummer (finns på injektionsflaskans etikett).



7.2 Kasta den använda sprutan med den skyddade nålen samt injektionsflaskan med adaptern i avfallsbehållaren för vassa föremål.



Varning: Förvara avfallsbehållaren för vassa föremål utom syn- och räckhåll för barn.

Varning: Spara inte oanvänt läkemedel.

Varning: Kasta inte sprutan eller injektionsflaskan i hushållsavfallet.

Om du inte har en avfallsbehållare för vassa föremål, kan du använda en hushållsbehållare som:

- Är gjord av hårdplast;
- Kan förslutas med tätt, punkteringssäkert lock vilket skyddar vasst avfall från att falla ur,
- Står upprätt och stabilt under användning,
- Inte läcker
- Är tydligt märkt med en varning för farligt innehåll.

7.3 När behållaren för riskavfall nästan är full, följ lokala riktlinjer för kassering av den på rätt sätt.
Varning: Återanvänd inte din avfallsbehållare för vassa föremål.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning