

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUME**

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. LÄKEMEDELTS NAMN

SOLYMBIC 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.  
SOLYMBIC 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.  
SOLYMBIC 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

SOLYMBIC 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje endos förfylld spruta innehåller 20 mg adalimumab i 0,4 ml (50 mg/ml) lösning.

SOLYMBIC 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje endos förfylld spruta innehåller 40 mg adalimumab i 0,8 ml (50 mg/ml) lösning.

SOLYMBIC 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje endos förfylld injektionspenna innehåller 40 mg adalimumab i 0,8 ml (50 mg/ml) lösning.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

SOLYMBIC 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
SOLYMBIC 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
Injektionsvätska, lösning.

SOLYMBIC 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (SureClick)  
Injektionsvätska, lösning.

Klar och färglös till något gulaktig lösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Reumatoid artrit

SOLYMBIC 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.

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

SOLYMBIC reducerar progressionshastigheten av ledskadan mätt med röntgen och förbättrar den fysiska funktionen, när det används i kombination med metotrexat.

### Juvenil idiopatisk artrit

#### *Entesitrelaterad artrit*

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

### Axial spondylartrit

#### *Ankyloserande spondylit (AS)*

SOLYMBIC 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*

SOLYMBIC 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

SOLYMBIC är indicerat för behandling av aktiv och progredierande psoriasisartrit hos vuxna när andra sjukdomsmodifierande anti-reumatiska läkemedel inte haft tillräcklig effekt. SOLYMBIC reducerar progressionshastigheten av perifer ledskada uppmätt med röntgen hos patienter med polyartikulär symmetrisk subtyp av sjukdomen (se avsnitt 5.1) och förbättrar den fysiska funktionen.

### Psoriasis

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

### Pediatriska patienter med plackpsoriasis

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

### Hidradenitis suppurativa (HS)

SOLYMBIC är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv hidradenitis suppurativa (acne inversa) hos vuxna patienter som inte har svarat på konventionell systemisk HS-behandling.

### Crohns sjukdom

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

### Pediatriska patienter med Crohns sjukdom

SOLYMBIC 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,

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

### Ulcerös kolit

SOLYMBIC 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

SOLYMBIC är indicerat för behandling av icke-infektiös intermediär, bakre uveit och panuveit hos vuxna patienter som svarat otillfredsställande på kortikosteroider, hos patienter som behöver kortikosteroidsparande behandling eller hos patienter för vilka kortikosteroidbehandling inte är lämpligt.

## **4.2 Dosering och administreringssätt**

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

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

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

### Dosering

#### *Reumatoid artrit*

Den rekommenderade dosen av SOLYMBIC 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 SOLYMBIC.

Behandling med glukokortikoider, salicylsyra, icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel eller analgetika kan fortsätta under behandling med SOLYMBIC. 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 behandlingen ha nytta av en ökning i dosintensiteten till 40 mg adalimumab varje vecka.

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

### Dosavbrott

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

Återinsättande av SOLYMBIC efter behandlingsavbrott i 70 dagar eller längre bör resultera 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 SOLYMBIC 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.

För samtliga ovan angivna indikationer tyder tillgängliga data på att det kliniska svaret vanligtvis uppnås inom 12 veckors behandling. Fortsatt behandling bör övervägas noga hos en patient som inte svarar på behandling inom denna tidsperiod.

### *Psoriasis*

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

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

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

### *Hidradenitis suppurativa*

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

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

Om behandlingen avbryts kan SOLYMBIC 40 mg varje vecka återinsättas (se avsnitt 5.1).

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

### *Crohns sjukdom*

Den rekommenderade induktionsdosen av SOLYMBIC 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 (dosen kan administreras som fyra injektioner på en dag eller som två injektioner per dag i två dagar i följd) och 80 mg vecka 2 användas med vetskapen om att risken för biverkningar är högre under induktion.

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

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

#### *Ulcerös kolit*

Den rekommenderade induktionsdoseringen av SOLYMBIC för vuxna patienter med måttlig till svår ulcerös kolit är 160 mg Vecka 0 (dosen kan ges som fyra injektioner under en dag eller som två injektioner per dag under två på varandra följande dagar) och 80 mg Vecka 2. Efter induktionsbehandling är den rekommenderade dosen 40 mg varannan vecka i form av subkutan injektion.

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

Vissa patienter som upplever att behandlingssvaret minskar kan ha fördel av att dosen SOLYMBIC ökas till 40 mg varje vecka.

Kliniskt svar uppnås vanligtvis inom 2-8 veckors behandlingstid. Fortsatt behandling med SOLYMBIC rekommenderas inte för patienter som inte svarat inom denna tid.

#### *Uveit*

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

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

#### Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs.

#### Nedsatt njur- och/eller leverfunktion

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

#### Pediatrik population

SOLYMBIC finns endast tillgängligt som 20 mg och 40 mg förfyllda sprutor samt som 40 mg förfylld injektionspenna. Det går inte att administrera SOLYMBIC till barn som inte erfordrar en fullständig dos om 20 mg eller 40 mg. Om en alternativ dos krävs, bör ett annat läkemedel som innehåller adalimumab och som tillhandahåller sådana dosalternativ väljas istället.

#### *Entesitrelaterad artrit*

Den rekommenderade dosen av SOLYMBIC hos patienter 6 år och äldre med entesitrelaterad artrit, är 24 mg/m<sup>2</sup> kroppsytan upp till en maximal singeldos på 40 mg adalimumab administrerad varannan vecka som subkutan injektion. Volymen på injektionen baseras på patientens längd och vikt (tabell 1).

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

**Tabell 1. SOLYMBIC-dos i milligram (mg) baserad på längd och vikt för patienter med entesitrelaterad artrit**

| Längd (cm) | Total kroppsvikt (kg) |    |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |
|------------|-----------------------|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|            | 10                    | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45  | 50  | 55  | 60  | 65  | 70  |
| 80         | -                     | -  | -  | -  |    |    |    |     |     |     |     |     |     |
| 90         | -                     | -  | -  | 20 | 20 | 20 |    |     |     |     |     |     |     |
| 100        | -                     | -  | -  | 20 | 20 | 20 | -  | -   |     |     |     |     |     |
| 110        | -                     | -  | 20 | 20 | 20 | -  | -  | -   | -   | -   | -   |     |     |
| 120        | -                     | 20 | 20 | 20 | -  | -  | -  | -   | -   | -   | -   | -   | -   |
| 130        |                       | 20 | 20 | -  | -  | -  | -  | -   | -   | -   | -   | -   | -   |
| 140        |                       | 20 | 20 | -  | -  | -  | -  | -   | -   | -   | -   | -   | 40* |
| 150        |                       |    | -  | -  | -  | -  | -  | -   | -   | -   | -   | 40* | 40* |
| 160        |                       |    | -  | -  | -  | -  | -  | -   | -   | 40* | 40* | 40* | 40* |
| 170        |                       |    |    | -  | -  | -  | -  | -   | 40* | 40* | 40* | 40* | 40* |
| 180        |                       |    |    |    | -  | -  | -  | 40* | 40* | 40* | 40* | 40* | 40* |

\* Högsta enskilda dos är 40 mg (0,8 ml)

- Ej relevant, SOLYMBIC tillhandahålls enbart som 20 mg och 40 mg förfyllda sprutor samt som 40 mg förfylld injektionspenna

#### *Pediatrika patienter med plackpsoriasis*

Den rekommenderade dosen av SOLYMBIC är 0,8 mg per kg kroppsvikt (upp till maximalt 40 mg per dos) administrerad som en subkutan injektion varje vecka för de två första doserna och därefter varannan vecka. Fortsatt behandling längre än 16 veckor ska noga övervägas hos patienter som inte svarat på behandlingen inom den tidsperioden.

Om återinsättning av SOLYMBIC 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 går inte att administrera detta läkemedel till patienter som är äldre än 4 år, men som väger mindre än 23 kg eller mellan 29 och 46 kg. Det finns ingen relevant användning av adalimumab hos barn som är yngre än 4 år för denna indikation.

Dosen som administreras baseras på patientens vikt (tabell 2).

**Tabell 2 SOLYMBIC-dos i milligram (mg) baserad på vikt för patienter med pediatrik psoriasis**

| Kroppsvikt (kg) | Dos vid pediatrik psoriasis |
|-----------------|-----------------------------|
| 13–16           | -                           |
| 17–22           | -                           |
| 23–28           | 20 mg                       |
| 29–34           | -                           |
| 35–40           | -                           |
| 41–46           | -                           |
| 47+             | 40 mg                       |

- Ej relevant, SOLYMBIC tillhandahålls enbart som 20 mg och 40 mg förfyllda sprutor samt som 40 mg förfylld injektionspenna.

## *Pediatrika patienter med Crohns sjukdom*

### *Pediatrika patienter med Crohns sjukdom < 40 kg:*

Den rekommenderade induktionsdoseringsen av SOLYMBIC för pediatrika patienter med svår Crohns sjukdom är 40 mg vid vecka 0 följt av 20 mg vid vecka 2. I de fall som kräver ett snabbare behandlingssvar så kan 80 mg vid vecka 0 (dosen kan administreras som två injektioner på en dag), 40 mg vid vecka 2 användas, med medvetenheten att risken för biverkningar kan vara högre med användning av den högre induktionsdosen.

Efter induktionsbehandling så är den rekommenderade dosen 20 mg varannan vecka via subkutan injektion. Vissa patienter som ej får tillräckligt svar kan ha nytta av att öka doseringen till SOLYMBIC 20 mg varje vecka.

### *Pediatrika patienter med Crohns sjukdom ≥ 40 kg:*

Den rekommenderade induktionsdoseringsen av SOLYMBIC för pediatrika patienter med svår Crohns sjukdom är 80 mg vid vecka 0 följt av 40 mg vid vecka 2. I de fall som kräver ett snabbare behandlingssvar så kan 160 mg vid vecka 0 (dosen kan administreras som fyra injektioner på en dag eller som två injektioner per dag under två dagar i följd), 80 mg vid vecka 2 användas, med medvetenheten att risken för biverkningar kan vara högre med användning av den högre induktionsdosen.

Efter induktionsbehandling så är den rekommenderade dosen 40 mg varannan vecka via subkutan injektion. Vissa patienter som ej får tillräckligt svar kan få ett bättre svar från att öka doseringen till SOLYMBIC 40 mg varje vecka.

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

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

### *Pediatrik hidradenitis suppurativa*

Säkerhet och effekt för adalimumab hos barn i åldern 12-17 år har ännu inte fastställts för hidradenitis suppurativa. Inga data finns tillgängliga. Det finns ingen relevant användning av adalimumab hos barn under 12 år för denna indikation.

### *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 < 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.

### *Pediatrik uveit*

Säkerhet och effekt för adalimumab hos barn i åldern 2-17 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringssätt

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

En 40 mg injektionspenna, samt en 20 mg och 40 mg förfylld spruta finns tillgänglig för patienter som ska administreras en full dos på 20 mg eller 40 mg.

### 4.3 Kontraindikationer

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

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

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktnamnet och tillverknings-satsnumret 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 SOLYMBIC. Eftersom eliminering av adalimumab kan ta upp till fyra månader, ska monitorering fortsätta under denna period.

Behandling med SOLYMBIC 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, koccidiodomykos, eller blastomykos, ska risk och nytta med SOLYMBIC-behandling övervägas före behandlingen påbörjas (se Andra opportunistiska infektioner).

Patienter som utvecklar en ny infektion under tiden för behandling med SOLYMBIC ska monitoreras noga och genomgå en fullständig diagnostisk utvärdering. Behandling med SOLYMBIC 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 SOLYMBIC 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 SOLYMBIC 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 SOLYMBIC påbörjas (se avsnitt 4.3).

I alla situationer som beskrivs nedan ska risk-nytta balansen av behandling nogga 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 behandling med SOLYMBIC påbörjas i enlighet med gällande lokala riktlinjer.

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

#### *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 behandling med SOLYMBIC 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 SOLYMBIC 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 SOLYMBIC ska nogga 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 SOLYMBIC 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 SOLYMBIC övervägs till patienter med existerande eller nyligen debuterade symtom som överensstämmer med en diagnos på centrala eller perifera demyeliniserande tillstånd; att avbryta behandling med SOLYMBIC 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 SOLYMBIC -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 administrering av adalimumab. Om en anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig allergisk reaktion skulle inträffa ska administreringen av SOLYMBIC avbrytas omedelbart och lämpliga behandlingsåtgärder insättas.

## Torrt naturgummi

Nålskyddet på den förfyllda sprutan eller pennan är tillverkat av torrt naturgummi (ett latexderivat), vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

## 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 adalimumab-prövningar med TNF-antagonister. Denna händelse är dock sällsynt. Efter marknadsintroduktionen 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 marknadsintroduktionen. 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 marknadsintroduktionen 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 6-merkaptopurin tillsammans med SOLYMBIC ska noga övervägas. En risk för

utvecklande av hepatospleniskt T-cellslymfom hos patienter som behandlas med SOLYMBIC kan inte uteslutas (se avsnitt 4.8).

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

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

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

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

#### Hematologiska reaktioner

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

Patienter på SOLYMBIC kan få vaccinationer samtidigt, förutom med levande vacciner. För spädbarn som exponerats för SOLYMBIC under graviditeten rekommenderas ej administrering av levande vaccin förrän 5 månader efter moderns sista SOLYMBIC-injektion 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. SOLYMBIC ska användas med försiktighet hos patienter med mild hjärtsvikt (NYHA klass I/II). SOLYMBIC är kontraindicerat vid måttlig eller

svår hjärtsvikt (se avsnitt 4.3). Behandling med SOLYMBIC ska avbrytas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrar symtomen på kronisk hjärtsvikt.

#### Autoimmuna processer

Behandling med SOLYMBIC kan resultera i bildning av autoimmuna antikroppar. Långtidseffekten av behandling med SOLYMBIC för utvecklande av autoimmuna sjukdomar är okänd. Om en patient utvecklar symtom som påminner om lupusliknande syndrom efter behandling med SOLYMBIC och är positiv för antikroppar mot dubbelsträngat DNA, ska ytterligare behandling med SOLYMBIC 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 SOLYMBIC och anakinra inte att rekommendera (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av SOLYMBIC 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 SOLYMBIC-behandling bör övervakas noggrant för infektioner och adekvat behandling bör insättas. Det finns begränsad erfarenhet gällande säkerhet bland patienter som genomgår proteskirurgi under pågående behandling med 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 patienter

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

#### Pediatrisk population

Se vaccinationer ovan.

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

Kombinationen av SOLYMBIC 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, preventivmedel hos män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder rekommenderas starkt att använda adekvat preventivmetod för att undvika graviditet och fortsätta använda detta i minst fem månader efter den sista behandlingen med SOLYMBIC.

##### Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med adalimumab är begränsad.

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

Beroende på sin hämning av TNF $\alpha$ , kan adalimumab som administreras under graviditet påverka normalt immunsvaret hos den nyfödda. Administrering av SOLYMBIC rekommenderas inte under graviditet.

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 till nyfödda som har exponerats för adalimumab i livmodern rekommenderas inte i 5 månader efter moderns sista adalimumab-injektion under sin graviditet.

##### Amning

Det är inte känt om adalimumab utsöndras i modersmjölk eller om det absorberas systemiskt efter intag.

Eftersom humana immunoglobuliner utsöndras i mjölk, ska kvinnor inte amma i minst fem månader efter den sista behandlingen med SOLYMBIC.

##### Fertilitet

Preklinisk data på fertilitetseffekter av adalimumab finns ej tillgängliga.

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

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

#### **4.8 Biverkningar**

##### Summering av säkerhetsprofilen

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

patienter som behandlats med adalimumab och 3 801 patienter som erhållit placebo eller aktiv jämförande substans under den kontrollerade studieperioden.

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

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

Allvarliga biverkningar har rapporterats för adalimumab. TNF-antagonister såsom SOLYMBIC 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

#### *Biverkningar hos pediatrika patienter*

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 marknadsintroduktionen och visas i tabell 3 nedan, uppdelade i organklasser och frekvens: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000$  till  $< 1/1\,000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från 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 3 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),<br>Intestinala infektioner (inklusive viral gastroenterit),<br>Hud och mjukdelsinfektion (inklusive paronyki, celluliter, impetigo, nekrotiserande fasciit och herpes zoster),<br>Öroninfektioner,<br>Orala infektioner (inklusive herpes simplex, oral herpes och tandinfektioner),<br>Infektioner i reproduktionsorganen (inklusive vulvovaginal mykotisk infektion),<br>Urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit), |

| Organklass                                                                 | Frekvens            | Biverkningar                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                            |                     | Svampinfektioner,<br>Ledinfektioner                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                            | Mindre vanliga      | Neurologiska infektioner (inklusive viral meningit),<br>Opportunistiska infektioner och tuberkulos (inklusive koccidioidomykos, histoplasmos och mykobakterium avium komplex infektion),<br>Bakterieinfektion,<br>Ögoninfektion,<br>Divertikulit <sup>1)</sup> |
| Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)* | Vanliga             | Hudcancer exklusive melanom (inklusive basalcellcarcinom och skivepitelcancer),<br>Benign neoplasm                                                                                                                                                             |
|                                                                            | Mindre vanliga      | Lymfom**,<br>Solid organneoplasm (inklusive bröstcancer, lungneoplasm och tyroidea neoplasm),<br>Melanom**                                                                                                                                                     |
|                                                                            | Sällsynt            | Leukemi <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                            | Ingen känd frekvens | Hepatospleniskt T-cell lymfom <sup>1)</sup><br>Merkel-cellscarcinom (neuroendokrin carcinom i huden) <sup>1)</sup>                                                                                                                                             |
| Blodet och lymfsystemet*                                                   | Mycket vanliga      | Leukopeni (inklusive neutropeni och agranulocytos),<br>Anemi                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                            | Vanliga             | Leukocytos,<br>Trombocytopeni                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                            | Mindre vanliga      | Idiopatisk trombotopen purpura                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                            | Sällsynta           | Pancytopeni                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Immunsystemet*                                                             | Vanliga             | Hypersensitivitet,<br>Allergier (inklusive säsongallergi)                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                            | Mindre vanliga      | Sarkoidos <sup>1)</sup> ,<br>Vaskulit                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                            | Sällsynta           | Anafylaxi <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                        |
| Metabolism och nutrition                                                   | Mycket vanliga      | Förhöjda lipider                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                            | Vanliga             | Hypokalemi,<br>Förhöjda urinsyror,<br>Avvikande natrium i blod,<br>Hypokalcemi,<br>Hyperglykemi,<br>Hypofosfatemi,<br>Dehydrering                                                                                                                              |
| Psykiska störningar                                                        | Vanliga             | Humörsvängningar (inklusive depression),<br>Ångest,<br>Sömnlöshet                                                                                                                                                                                              |
| Centrala och perifera nervsystemet*                                        | Mycket vanliga      | Huvudvärk                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                            | Vanliga             | Parestesi (inklusive hypoastesi),<br>Migrän,<br>Nervrotskompression                                                                                                                                                                                            |
|                                                                            | Mindre vanliga      | Cerebrovaskulär olycka <sup>1)</sup> ,<br>Tremor,<br>Neuropati                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                            | Sällsynta           | Multipel skleros,<br>Demyelinerande sjukdomar (t.ex. optisk neurit, Guillain-Barré syndrom) <sup>1)</sup>                                                                                                                                                      |

| Organklass                                     | Frekvens               | Biverkningar                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ögon                                           | Vanliga                | Synnedsättning,<br>Konjunktivit,<br>Blefarit,<br>Ögonsvullnad                                                                                              |
|                                                | Mindre vanliga         | Diplopi                                                                                                                                                    |
| Öron och balansorgan                           | Vanliga                | Yrsel                                                                                                                                                      |
|                                                | Mindre vanliga         | Dövhhet,<br>Tinnitus                                                                                                                                       |
| Hjärtat*                                       | Vanliga                | Takykardi                                                                                                                                                  |
|                                                | Mindre vanliga         | Hjärtinfarkt <sup>1)</sup> ,<br>Arytmi,<br>Kronisk hjärtsvikt                                                                                              |
|                                                | Sällsynta              | Hjärtstillestånd                                                                                                                                           |
| Blodkärl                                       | Vanliga                | Hypertension,<br>Rodnad,<br>Hematom                                                                                                                        |
|                                                | Mindre vanliga         | Aortaaneurysm,<br>Vaskulär artäroklusion,<br>Tromboflebit                                                                                                  |
| Andningsvägar,<br>bröstorg och<br>mediastinum* | Vanliga                | Astma,<br>Dyspné,<br>Hosta                                                                                                                                 |
|                                                | Mindre vanliga         | Pulmonell embolism <sup>1)</sup> ,<br>Interstitiell lungsjukdom,<br>Kronisk obstruktiv lungsjukdom,<br>Pneumonit,<br>Pleural effusion <sup>1)</sup>        |
|                                                | Sällsynta              | Pulmonell fibros <sup>1)</sup>                                                                                                                             |
| Magtarmkanalen                                 | Mycket vanliga         | Buksmärta,<br>Illamående och kräkning                                                                                                                      |
|                                                | Vanliga                | Gastrointestinal blödning,<br>Dyspepsi,<br>Gastroesofageal reflux sjukdom,<br>Sicca syndrom                                                                |
|                                                | Mindre vanliga         | Pankreatit,<br>Dysfagi,<br>Ansiktsödem                                                                                                                     |
|                                                | Sällsynta              | Intestinal perforation <sup>1)</sup>                                                                                                                       |
| Lever och gallvägar*                           | Mycket vanliga         | Förhöjda leverenzym                                                                                                                                        |
|                                                | Mindre vanliga         | Kolecystit och kolelitis,<br>Leversteatos,<br>Förhöjt bilirubin                                                                                            |
|                                                | Sällsynta              | Hepatit,<br>Reaktivering av hepatit B <sup>1)</sup> ,<br>Autoimmun hepatit <sup>1)</sup>                                                                   |
|                                                | Ingen känd<br>frekvens | Leversvikt <sup>1)</sup>                                                                                                                                   |
| Hud och subkutan<br>vävnad                     | Mycket vanliga         | Hudutslag (inklusive exfoliativa hudutslag)                                                                                                                |
|                                                | Vanliga                | Nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis (inklusive palmoplantar pustular psoriasis) <sup>1)</sup> ,<br>Urtikaria,<br>Blåmärken (inklusive purpura), |

| Organklass                                                   | Frekvens            | Biverkningar                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                              |                     | Dermatit (inklusive eksem),<br>Sköra naglar,<br>Hyperhidros,<br>Alopeci <sup>1)</sup> ,<br>Pruritus                                                                                             |
|                                                              | Mindre vanliga      | Nattsvetteningar,<br>Ärr                                                                                                                                                                        |
|                                                              | Sällsynta           | Erytema multiforme <sup>1)</sup> ,<br>Stevens-Johnson syndrom <sup>1)</sup> ,<br>Angioödem <sup>1)</sup> ,<br>Kutan vaskulit <sup>1)</sup>                                                      |
|                                                              | Ingen känd frekvens | Förvärrande av dermatomyosit symtom <sup>1)</sup>                                                                                                                                               |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv                        | Mycket vanliga      | Muskuloskeletal smärta                                                                                                                                                                          |
|                                                              | Vanliga             | Muskelspasmer (inklusive förhöjt blodkreatininfosfokinas)                                                                                                                                       |
|                                                              | Mindre vanliga      | Rabdomyolys,<br>Systemisk lupus erytematos                                                                                                                                                      |
|                                                              | Sällsynta           | Lupus-liknande syndrom <sup>1)</sup>                                                                                                                                                            |
| Njurar och urinvägar                                         | Vanliga             | Försämrade njurfunktion,<br>Hematuri                                                                                                                                                            |
|                                                              | Mindre vanliga      | Nokturi                                                                                                                                                                                         |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel                           | Mindre vanliga      | Erektile dysfunktion                                                                                                                                                                            |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället* | Mycket vanliga      | Reaktion vid injektionsstället (inklusive erytem vid injektionsstället)                                                                                                                         |
|                                                              | Vanliga             | Bröstsmärta,<br>Ödem,<br>Fever <sup>1)</sup>                                                                                                                                                    |
|                                                              | Mindre vanliga      | Inflammation                                                                                                                                                                                    |
| Undersökningar*                                              | Vanliga             | Koagulations och blödningsstörningar (inklusive förlängd aktiverad partiell tromboplastintid),<br>Positivt autoantikroppstest (inklusive dubbelsträngad DNA),<br>Förhöjt blodlaktatdehydrogenas |
| Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer          | Vanliga             | Försämrade läkning                                                                                                                                                                              |

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

\*\* Inklusive öppna förlängningsstudier

<sup>1)</sup> 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 Humira varannan vecka var i enlighet med den redan kända säkerhetsprofilen för adalimumab.

## Förklaring av utvalda biverkningar

### *Reaktioner på injektionsstället*

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

### *Infektioner*

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

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

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

### *Maligniteter och lymfoproliferativa störningar*

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

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 eller uveit sågs andra maligniteter än lymfom och icke-melanom hudcancer till en frekvens (95 % konfidensintervall) av 6,8 (4,4; 10,5) per 1 000 patientår hos 5 291 adalimumab-behandlade patienter, jämfört med frekvensen 6,3 (3,4; 11,8) per 1 000 patientår hos 3 444 kontrollpatienter (medianlängd för behandling var 4,0 månader för adalimumab och 3,8 månader för kontrollbehandlade patienter). Frekvensen (95 % konfidensintervall) av icke-melanom hudcancer var 8,8 (6,0; 13,0) per 1 000 patientår hos adalimumab-behandlade patienter och 3,2 (1,3; 7,6) per 1 000 patientår hos kontrollpatienterna. Av dessa hudcancertyper förekom skivepitelcarcinom med frekvensen (95 % konfidensintervall) av 2,7 (1,4; 5,4) per 1 000 patientår hos adalimumab-behandlade patienter och 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 patientår hos kontrollpatienter. Frekvensen (95 % konfidensintervall) av lymfom var 0,7 (0,2; 2,7) per 1 000 patientår hos adalimumab-behandlade patienter och 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 patientår hos kontrollpatienter.

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

Efter marknadsintroduktionen, från januari 2003 till december 2010 och i huvudsak hos patienter med reumatoid artrit, är frekvensen av rapporterade maligniteter ungefär 2,7 per 1 000 patientbehandlingsår. Den rapporterade frekvensen för icke-melanom hudcancer och lymfom är ungefär 0,2 respektive 0,3 per 1 000 patientbehandlingsår (se avsnitt 4.4).

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

#### *Autoantikroppar*

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

#### *Lever och gallvägar*

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

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

I kontrollerade prövningar hos patienter med uveit som fick adalimumab (startdoser på 80 mg vid vecka 0 följt av 40 mg varannan vecka med början vecka 1) i upp till 80 veckor med en medianexponering på 166,5 dagar respektive 105,0 dagar hos adalimumabbehandlade patienter och

kontrollbehandlade patienter, förekom ALT-ökningar  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 2,4 % av de adalimumabbehandlade patienterna och hos 2,4 % av de kontrollbehandlade patienterna.

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

#### Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

### **4.9 Överdoser**

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

SOLYMBIC är en biosimilar. 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-receptorer 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 erfår oftast en förbättring i hematologiska tecken på kronisk inflammation.

En snabb sänkning av CRP-nivån observerades även hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, Crohns sjukdom, ulcerös kolit och hidradenitis suppurativa efter behandling med adalimumab. Hos patienter med Crohns sjukdom ses ett minskat antal celler som uttrycker inflammatoriska

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

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Reumatoid artrit*

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

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

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

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

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

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

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

#### ACR-svar

Andelen av de 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 4.

**Tabell 4 ACR-svar i placebo-kontrollerade studier (% av patienter)**

| Svar       | RA studie I <sup>a**</sup>             |                                                         | RA studie II <sup>a**</sup> |                                    | RA studie III <sup>a**</sup>            |                                                          |
|------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|            | Placebo/<br>MTX <sup>c</sup><br>n = 60 | Adalimumab <sup>b</sup><br>/ MTX <sup>c</sup><br>n = 63 | Placebo<br>n = 110          | Adalimumab <sup>b</sup><br>n = 113 | Placebo/<br>MTX <sup>c</sup><br>n = 200 | Adalimumab <sup>b</sup><br>/ MTX <sup>c</sup><br>n = 207 |
| ACR 20     |                                        |                                                         |                             |                                    |                                         |                                                          |
| 6 månader  | 13,3 %                                 | 65,1 %                                                  | 19,1 %                      | 46,0 %                             | 29,5 %                                  | 63,3 %                                                   |
| 12 månader | NA                                     | NA                                                      | NA                          | NA                                 | 24,0 %                                  | 58,9 %                                                   |
| ACR 50     |                                        |                                                         |                             |                                    |                                         |                                                          |
| 6 månader  | 6,7 %                                  | 52,4 %                                                  | 8,2 %                       | 22,1 %                             | 9,5 %                                   | 39,1 %                                                   |
| 12 månader | NA                                     | NA                                                      | NA                          | NA                                 | 9,5 %                                   | 41,5 %                                                   |
| ACR 70     |                                        |                                                         |                             |                                    |                                         |                                                          |
| 6 månader  | 3,3 %                                  | 23,8 %                                                  | 1,8 %                       | 12,4 %                             | 2,5 %                                   | 20,8 %                                                   |
| 12 månader | NA                                     | NA                                                      | NA                          | NA                                 | 4,5 %                                   | 23,2 %                                                   |

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

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

<sup>c</sup> MTX = Metotrexat

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

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

I en öppen förlängningsstudie för RA studie III, upprätthöll de flesta patienter som var ACR-responders detta svar då de följdes upp efter upp till 10 år. Av 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 5).

**Tabell 5 ACR-svar i RA-studie V (% av patienter)**

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

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

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

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

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

Vid vecka 52 hade 42,9 % av patienterna som fick kombinationsbehandling med adalimumab /metotrexat uppnått klinisk remission (DAS28 < 2,6) jämfört med 20,6 % av patienterna som fick monoterapi med metotrexat och 23,4 % av patienterna som fick monoterapi med adalimumab. Kombinationsbehandlingen med adalimumab/metotrexat var kliniskt och statistiskt överlägsen behandlingen med metotrexat ( $p < 0,001$ ) och adalimumab ( $p < 0,001$ ) i monoterapi vad gäller att uppnå en låg sjukdomsgrad hos patienter som nyligen fått diagnosen måttlig till svår reumatoid artrit. Behandlingseffekten för de två monoterapiarmarna var likvärdig ( $p=0,447$ ).

#### 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 6) 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 6 Genomsnittlig radiografisk förändring över 12 månader i RA-studie III**

|                        | Placebo/<br>MTX <sup>a</sup> | Adalimumab<br>/MTX<br>40 mg varannan<br>vecka | Placebo/MTX-<br>adalimumab /MTX<br>(95 % konfidens-<br>intervall <sup>b</sup> ) | p-värde              |
|------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Total Sharp Score      | 2,7                          | 0,1                                           | 2,6 (1,4, 3,8)                                                                  | < 0,001 <sup>c</sup> |
| Erosion score          | 1,6                          | 0,0                                           | 1,6 (0,9, 2,2)                                                                  | < 0,001              |
| JSN <sup>d</sup> score | 1,0                          | 0,1                                           | 0,9 (0,3, 1,4)                                                                  | 0,002                |

<sup>a</sup> metotrexat<sup>b</sup> 95 % konfidensintervall för skillnaden i förändringen av scores mellan metotrexat och adalimumab<sup>c</sup> Baserat på rank analys<sup>d</sup> Joint Space Narrowing

I RA-studie V bedömdes den strukturella ledskadan radiografiskt och uttrycktes som förändring i modifierad Total Sharp Score (se tabell 7).

**Tabell 7 Genomsnittlig radiografisk förändring vid vecka 52 i RA-studie V**

|                      | MTX<br>n = 257<br>(95 %<br>konfidens-<br>intervall) | Adalimumab<br>n = 274<br>(95 %<br>konfidens-<br>intervall) | Adalimumab/<br>MTX<br>n = 268<br>(95 %<br>konfidens-<br>intervall) | p-värde <sup>a</sup> | p-värde <sup>b</sup> | p-värde <sup>c</sup> |
|----------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Total sharp<br>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<br>score     | 3,7 (2,7-4,7)                                       | 1,7 (1,0-2,4)                                              | 0,8 (0,4-1,2)                                                      | < 0,001              | 0,0082               | < 0,001              |
| JSN score            | 2,0 (1,2-2,8)                                       | 1,3 (0,5-2,1)                                              | 0,5 (0-1,0)                                                        | < 0,001              | 0,0037               | 0,151                |

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

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

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

### Livskvalitet och fysisk funktion

Hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion bedömdes med hjälp av invaliditetsindexet Health Assessment Questionnaire (HAQ) i de fyra ursprungliga, adekvata och välkontrollerade studierna och användes dessutom som primär effektparameter vid vecka 52 i RA-studie III. Alla de använda doser/doseringsscheman för adalimumab, som användes i alla fyra studier, ledde till en statistiskt signifikant större förbättring av ingångsvärdena av invaliditetsindexet HAQ efter 6 månader jämfört med placebo och i RA-studie III observerades samma efter 52 veckor. Resultat från Short Form Health

Survey (SF 36) med alla doser/doseringsscheman av adalimumab i alla fyra studier stödjer dessa observationer med en statistiskt signifikant förbättring av scoren för fysisk förmåga (PCS), och i tillägg en signifikant förbättring av domänerna smärta och vitalitet vid dosen 40 mg varannan vecka. I de tre studierna där detta bedömdes (RA-studier I, III, IV) fann man en statistiskt signifikant sänkning av utmattning mätt med hjälp av FACIT scores (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy).

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

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

### Entesitrelaterad artrit

Säkerhet och effekt av adalimumab utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind studie hos 46 pediatrika patienter (6-17 år) med måttlig entesitrelaterad artrit. Patienter randomiserades till att antingen få 24 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta av adalimumab eller upp till maximalt 40 mg, eller placebo, varannan vecka i 12 veckor. Den dubbelblindade perioden följdes av en öppen period där patienter fick 24 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta av adalimumab upp till maximalt 40 mg varannan vecka subkutant i upp till ytterligare 192 veckor. Primära endpoint var den procentuella förändringen från baslinjen till vecka 12 av antalet aktiva leder med artrit (svullnad som inte beror på deformitet eller leder med inskränkt rörlighet plus smärta och/eller ömhet), vilket uppnåddes med genomsnittlig procentuell minskning på -62,6 % (median för procentuell förändring -88,9 %) hos patienter i adalimumabgruppen jämfört med -11,6 % (median för procentuell förändring -50,0 %) hos patienterna i placebogruppen. Förbättring i antalet aktiva leder med artrit bibehölls under den öppna perioden till och med vecka 156 för de 26 av 31 (84 %) patienter i adalimumabgruppen som stannade kvar i studien. Även om det inte var statistiskt signifikant, visade majoriteten av patienterna klinisk förbättring i sekundära endpoints såsom antalet entesititer, antalet ömma leder, antalet svullna leder, pediatrik ACR 50-svar och pediatrik ACR 70-svar.

### 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 8).

**Tabell 8 Effektsvar i placebokontrollerad AS-Studie – Studie I Minskning av tecken och symtom**

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

\*\*\*, \*\* Statistiskt signifikant vid  $p < 0.001$ ,  $< 0,01$  för alla jämförelser mellan adalimumab och placebo vid Vecka 2, 12 och 24

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

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

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

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

#### Axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS

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

Trettiofem (18 %) av patienterna behandlades samtidigt med sjukdomsmodifierade antireumatiska läkemedel och 146 (79 %) av patienterna med NSAID vid baslinjen. Den dubbelblinda perioden följdes av en öppen period under vilken patienterna fick adalimumab 40 mg subkutan varannan vecka i upp till ytterligare 144 veckor. Resultaten vecka 12 visade statistiskt signifikanta förbättringar av tecken och symtom på aktiv axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS hos patienter behandlade med adalimumab jämfört med placebo (tabell 9).

**Tabell 9 Effektsvar i placebokontrollerade Axial SpA studien**

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

<sup>a</sup> Assessments of Spondyloarthritis International Society

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Hämmande av inflammation

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

#### Livskvalitet och fysisk funktion

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

#### *Psoriasisartrit*

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

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

**Tabell 10 ACR-svar i placebokontrollerade psoriasisartrit-studier (% av patienter)**

|             | <b>PsA-studie I</b>        |                               | <b>PsA-studie II</b>      |                              |
|-------------|----------------------------|-------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| <b>Svar</b> | <b>Placebo<br/>N = 162</b> | <b>Adalimumab<br/>N = 151</b> | <b>Placebo<br/>N = 49</b> | <b>Adalimumab<br/>N = 51</b> |
| 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 (d.v.s. inte identisk med TSS som används för reumatoid artrit).

Behandling med adalimumab reducerade progressionshastigheten av perifera ledsador jämfört med placebobehandling uppmätt som förändring från baslinjen i mTSS (medel  $\pm$  SD)  $0,8 \pm 2,5$  i placebogruppen (vid vecka 24) jämfört med  $0,0 \pm 1,9$ ; (p < 0,001) i 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)  $\geq 12$  eller  $\geq 10$ ) som var aktuella för systembehandling eller ljusbehandling i randomiserade, dubbelblinda studier. Av de patienter som påbörjade Psoriasis studie I och II hade 73 % tidigare fått systembehandling eller ljusbehandling. Adalimumabs säkerhet och effekt studerades även hos vuxna patienter med måttlig till svår kronisk plackpsoriasis med samtidig hand- och/eller fotpsoriasis som var aktuella för systembehandling i en randomiserad dubbel-blindad studie (Psoriasis studie III).

Psoriasis studie I (REVEAL) utvärderade 1 212 patienter inom tre behandlingsperioder. I period A, fick patienter placebo eller adalimumab med en startdos av 80 mg följt av 40 mg varannan vecka som påbörjades en vecka efter startdosen. Efter 16 veckors behandling fick de patienter som uppnådde minst PASI 75 (förbättring av PASI med minst 75 % jämfört med baslinje/utgångsvärdet), gå in i period B och fick "öppen label/behandling" med 40 mg adalimumab varannan vecka. Patienter som

bibehöll  $\geq$  PASI 75 vid vecka 33 och som ursprungligen randomiserades till aktiv behandling i Period A, återrandomiserades 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 2 och fas 3 psoriasisstudier kunde enrollera till en öppen förlängningsstudie, där adalimumab gavs i minst ytterligare 108 veckor.

I Psoriasis studie I och II var en primär endpoint andelen patienter som uppnådde ett PASI 75 svar från baslinje vid vecka 16 (se tabell 11 och 12).

**Tabell 11 Ps Studie I (REVEAL) Effektnesultat vid 16 veckor**

|                                              | <b>Placebo</b><br><b>N = 398</b><br><b>n (%)</b> | <b>Adalimumab 40 mg</b><br><b>varannan vecka</b><br><b>N = 814</b><br><b>n (%)</b> |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><math>\geq</math> PASI 75<sup>a</sup></b> | 26 (6,5)                                         | 578 (70,9) <sup>b</sup>                                                            |
| <b>PASI 100</b>                              | 3 (0,8)                                          | 163 (20,0) <sup>b</sup>                                                            |
| <b>PGA: Utläkt/minimal</b>                   | 17 (4,3)                                         | 506 (62,2) <sup>b</sup>                                                            |

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

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

**Tabell 12 Ps studie II (CHAMPION) effektnesultat vid 16 veckor**

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

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

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

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

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

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

Totalt 233 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 13). 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 13 Ps studie IV-effektresultat vid vecka 16, 26 och 52**

| Endpoint                                                    | Vecka 16<br>Placebokontrollerad |                                                     | Vecka 26<br>Placebokontrollerad |                                                     | Vecka 52<br>Öppen                               |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                                                             | Placebo<br>N = 108              | Adalimumab<br>40 mg<br>varannan<br>vecka<br>N = 109 | Placebo<br>N = 108              | Adalimumab<br>40 mg<br>varannan<br>vecka<br>N = 109 | Adalimumab<br>40 mg varannan<br>vecka<br>N = 80 |
| ≥ mNAPSI 75 (%)                                             | 2,9                             | 26,0 <sup>a</sup>                                   | 3,4                             | 46,6 <sup>a</sup>                                   | 65,0                                            |
| PGA-F utläkt/minimal<br>och ≥ 2 grad förbättring<br>(%)     | 2,9                             | 29,7 <sup>a</sup>                                   | 6,9                             | 48,9 <sup>a</sup>                                   | 61,3                                            |
| Procentuell förändring av<br>total fingernagel-NAPSI<br>(%) | -7,8                            | -44,2 <sup>a</sup>                                  | -11,5                           | -56,2 <sup>a</sup>                                  | -72,2                                           |
| <sup>a</sup> p < 0,001, adalimumab jämfört med placebo      |                                 |                                                     |                                 |                                                     |                                                 |

Adalimumab-behandlade patienter visade statistiskt signifikant förbättring vid vecka 26 i DLQI 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 14 Effektresultat för pediatrika patienter med plackpsoriasis vid vecka 16**

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

<sup>a</sup> MTX = metotrexat

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

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

För patienter som uppnådde PASI 75 och PGA ”utläkt” eller ”minimal” stoppades behandlingen i upp till 36 veckor och patienterna monitorerades för sjukdomsåterfall (förvärrande av PGA med åtminstone 2 grader). Patienterna återinsattes sedan på adalimumab 0,8 mg/kg varannan vecka i ytterligare 16 veckor och 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.

## *Hidradenitis suppurativa*

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

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

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

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

### Kliniskt svar

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Tabell 16: Andel patienter<sup>a</sup> som uppnått HiSCR<sup>b</sup> vid vecka 24 och 36 efter ändrad behandling från Adalimumab varje vecka vid vecka 12**

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

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

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

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

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

## Crohns sjukdom

Säkerhet och effekt av adalimumab utvärderades hos över 1 500 patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom (Crohns sjukdom aktivitets index (CDAI)  $\geq 220$  och  $\leq 450$ ) i randomiserade, dubbelblinda, placebo-kontrollerade studier. Samtidig behandling med stabila doser av aminosalicylater, kortikosteroider, och/eller immunomodulerande medel tilläts och 80 % av patienterna fortsatte med minst ett utav dessa läkemedel.

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

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

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

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

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

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

\*  $p < 0,001$

\*\*  $p < 0,01$

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Livskvalitet

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

### *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  $\geq 40$  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  $\geq 40$  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 19.

**Tabell 19 Underhållsbehandling**

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

Effektresultat

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

Klinisk remission och kliniskt svar (definierad som en sänkning i PCDAI score med minst 15 punkter från baslinjen) presenteras i tabell 20. Diskontinuering av kortikosteroider eller immunomodulatorer presenteras i tabell 21.

**Tabell 20 Pediatrisk CD studie PCDAI klinisk remission och svar**

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

\* p-värde för standarddos jämfört med lågdos

**Tabell 21 Pediatrisk CD studie diskontinuering av kortikosteroider eller immunomodulerare och fistelremission**

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

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

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

<sup>3</sup> definierad som stängning av alla fistlar som var öppna vid baslinjen under minst 2 efterföljande besök efter baslinjebesöket

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

Statistiskt signifikanta ökningar (förbättringar) från baslinje observerades hos båda behandlingsgrupperna för 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 adalimumabbehandling var 74,0 % (37/50) av de kvarvarande 50 patienterna i studien fortfarande i klinisk remission, och 92,0 % (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 adalimumab Vecka 0 följt av 40 mg Vecka 2. Efter Vecka 2 fick patienterna i de två grupperna med adalimumab 40 mg varannan vecka. Klinisk remission (definierad som "Mayo score"  $\leq 2$  utan någon subscore  $> 1$ ) bedömdes Vecka 8.

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

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

Resultat från hela populationen i studie UC-II visas i tabell 22.

**Tabell 22 Svar, remission och mukosäläkning i studie UC-II (% av patienter)**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Sjukhusinläggningsfrekvens

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

### Livskvalitet

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

### Uveit

Säkerhet och effect av adalimumab utvärderades hos vuxna patienter med icke-infektiös intermediär, bakre uveit och panuveit, där patienter med isolerad främre uveit var exkluderade, i två randomiserade, dubbelblindade 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.

I studie UV I utvärderades 217 patienter som hade aktiv uveit trots att de behandlades 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 studiestarten följt av ett obligatoriskt nedtrappningsschema, med helt avbruten kortikosteroidbehandling vid vecka 15.

I studie UV II utvärderades 226 patienter med inaktiv uveit som erfordrade kronisk kortikosteroidbehandling (prednison oralt 10 till 35 mg/dag) vid baslinjen för att hålla sjukdomen under kontroll. Patienterna genomgick därefter ett obligatoriskt nedtrappningsschema, med helt avbruten kortikosteroidbehandling vid vecka 19.

Det primära effektmåttet var i båda studierna "tid till behandlingssvikt". Behandlingssvikt definierades som ett utfall uppbyggt av flera komponenter, vilket baserades på inflammatoriska korioretinala och/eller inflammatoriska retinala vaskulära lesioner, graden av inflammerade celler i främre kammaren (anterior chamber (AC) cell grade), graden av grumlingar i glaskroppen (vitreous haze (VH) grade) och bäst korrigerad synskärpa (best corrected visual acuity (BCVA)).

### Klinisk respons

Resultaten från båda studierna visade en statistiskt signifikant minskning av risken för behandlingssvikt hos patienter som behandlats med adalimumab jämfört med patienter som fått placebo (se tabell 23). Båda studierna visade på en tidig och bibehållen effekt av adalimumab med avseende på frekvensen behandlingssvikt jämfört med placebo (se figur 1).

**Tabell 23 Tid till behandlingssvikt i studierna UV I och UV II**

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

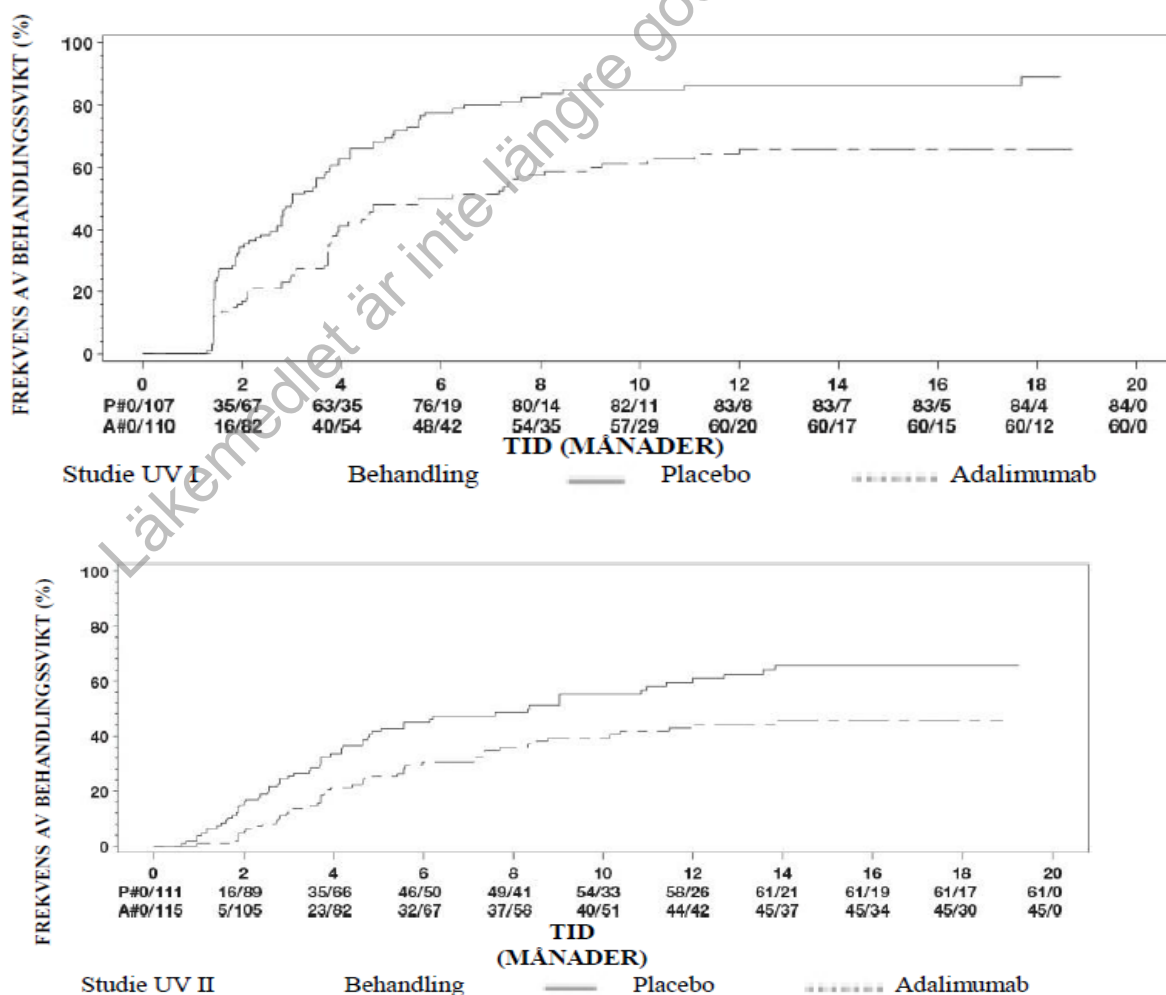
OBS! Behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I), eller vid eller efter vecka 2 (studie UV II) räknades som en incident. Bortfall på grund av andra skäl än behandlingssvikt censurerades vid tidpunkten då bortfallet skedde.

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

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

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

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



OBS! P# = Placebo (antal incidenter/antal i riskzonen); A# = Adalimumab (antal incidenter/antal i riskzonen).

I studie UV I observerades statistisk signifikant skillnad till adalimumabs fördel jämfört med placebo för varje komponent av behandlingssvikt. I studie UV II visades statistiskt signifikanta skillnader enbart för synskärpa, men även de andra komponenterna visade en numerisk 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 steroiddos  $\leq 7,5$  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 visade en numerisk fördel för majoriteten av delpoängen, med statistiskt signifikanta genomsnittliga skillnader för generell syn, okulär smärta, närsynthet, psykisk hälsa och totalpoäng i studie UV I samt för generell syn och psykisk hälsa i studie UV II. Synrelaterade effekter visade inte en numerisk fördel för adalimumab med avseende på färgseende i studie UV I och färgseende, perifert seende och närsynthet i studie UV II.

### Immunogenicitet

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

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för adalimumab för en eller flera pediatrika populationer för ulcerös kolit och icke-infektiös uveit (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 ( $\sim 40$  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 i vuxna reumatoid artrit (RA) patienter var medelvärdet 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 vid varje vecka.

Efter administrering av 24 mg/m<sup>2</sup> (upp till maximalt 40 mg) adalimumab subkutan 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.

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

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

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  $\geq 40$  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;  $15,3 \pm 11,4$  µg/ml (40/20 mg, varje vecka) och  $6,7 \pm 3,5$  µg/ml (20/10 mg, varje vecka).

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

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

### Eliminering

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

## Nedsatt njur- eller leverfunktion

Adalimumab har inte studerats hos denna patientpopulation.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

Isättika  
Sackaros  
Polysorbat 80  
Natriumhydroxid (för pH-justering)  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

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

Den förfyllda sprutan eller förfyllda injektionspennan 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**

#### SOLYMBIC 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

0,4 ml lösning i förfylld spruta (typ I glas) med en kolv (bromobutyl gummi) och en nål av rostfritt stål med nålskydd (termoplastisk elastomer). Nålskyddet på den förfyllda sprutan är tillverkat av torrt naturgummi (ett latexderivat) (se avsnitt 4.4).

Förpackningsstorlekar med en förfylld spruta.

SOLYMBIC 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

0,8 ml lösning i förfylld spruta (typ I glas) med en kolv (bromobutyl gummi) och en nål av rostfritt stål med nålskydd (termoplastisk elastomer). Nålskyddet på den förfyllda sprutan är tillverkat av torrt naturgummi (ett latexderivat) (se avsnitt 4.4).

Förpackningsstorlekar med en, två, fyra och sex förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

SOLYMBIC 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

0,8 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (innehållande förfylld spruta av typ I glas) för användning av patient. Pennan är en mekanisk injektionsanordning för engångsbruk. Nålskyddet på den förfyllda pennan är tillverkat av torrt naturgummi (ett latexderivat) (se avsnitt 4.4).

Förpackningsstorlekar med en, två, fyra och sex förfyllda injektionspennor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Utförliga bruksanvisningar finns i bipacksedeln.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Nederländerna

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

SOLYMBIC 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

EU/1/16/1163/001 – Förpackning med 1 spruta

SOLYMBIC 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

EU/1/16/1163/002 – Förpackning med 1 spruta

EU/1/16/1163/003 – Förpackning med 2 sprutor

EU/1/16/1163/004 – Förpackning med 4 sprutor

EU/1/16/1163/005 – Förpackning med 6 sprutor

SOLYMBIC 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

EU/1/16/1163/006 – Förpackning med 1 injektionspenna

EU/1/16/1163/007 – Förpackning med 2 injektionspennor

EU/1/16/1163/008 – Förpackning med 4 injektionspennor

EU/1/16/1163/009 – Förpackning med 6 injektionspennor

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

Datum för första godkännandet: 22 mars 2017

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## **BILAGA II**

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

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Amgen Inc  
One Amgen Center Drive  
Thousand Oaks, Kalifornien  
91320  
USA

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Nederländerna

Amgen Technology Ireland UC  
Pottery Road  
Dun Laoghaire, Co Dublin  
Irland

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan Solymbic lanseras måste innehavaren av marknadsgodkännandet i varje medlemsstat komma överens med den nationella tillsynsmyndigheten om innehållet och formatet på utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedia, distributionssätt och andra eventuella aspekter på programmet.

I varje medlemsstat där Solymbic marknadsförs ska innehavaren av marknadsgodkännandet säkerställa att alla läkare som kan förväntas förskriva Solymbic förser med följande utbildningspaket:

- Utbildningsmaterial för läkare
- Patientinformationsmaterial

**Utbildningsmaterial för läkare** ska innehålla:

- Produktresumén
- Guide för hälso- och sjukvårdspersonal
- Patientkort

**Guide för hälso- och sjukvårdspersonal** ska innehålla följande centrala delar:

- Relevant säkerhetsinformation angående risken för allvarliga infektioner, sepsis, tuberkulos och opportunistiska infektioner; kronisk hjärtsvikt; demyeliniserande sjukdomar; tumörsjukdomar, vilka ska hanteras via de ytterligare riskminimeringsåtgärderna (t.ex. allvarlighet, svårighetsgrad, frekvens, tid till uppkomst, biverkningens reversibilitet, såsom är tillämpligt).

**Patientkortet** ska innehålla följande väsentliga information:

- Ett varningsmeddelande till de läkare som vid något tillfälle vårdar patienten, inklusive vid akuta situationer, att patienten använder Solymbic.
- Att behandlingen med Solymbic kan öka de potentiella riskerna för allvarliga infektioner, sepsis, tuberkulos och opportunistiska infektioner; kronisk hjärtsvikt, demyeliniserande sjukdomar; tumörsjukdomar.
- Tecken och symtom på säkerhetsriskerna och i vilka situationer patienten ska söka läkarvård.
- Kontaktuppgifter till den förskrivande läkaren.

**Patientinformationsmaterialet** ska innehålla:

- Bipacksedeln.

**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****KARTONG FÖRFYLLED SPRUTA****1. LÄKEMEDELST NAMN**

SOLYMBIC 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
adalimumab

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

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Isättika, sackaros, polysorbat 80, natriumhydroxid och vatten för injektion.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning.  
1 förfylld spruta.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

För subkutan användning.  
Läs bipacksedeln före användning.  
Enbart för engångsbruk.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

Innehåller latex. Läs bipacksedeln före användning.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.  
Får ej skakas.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
NL-4817 ZK Breda,  
Nederländerna

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/16/1163/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>**

Lot

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

SOLYMBIC 20 mg spruta

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC  
SN  
NN

|                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR</b><br><b>ETIKETT FÖRFYLLED SPRUTA</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG</b> |
|---------------------------------------------------|

SOLYMBIC 20 mg injektion  
adalimumab  
s.c.

|                               |
|-------------------------------|
| <b>2. ADMINISTRERINGSSÄTT</b> |
|-------------------------------|

|                        |
|------------------------|
| <b>3. UTGÅNGSDATUM</b> |
|------------------------|

EXP

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER</b> |
|-----------------------------------|

Lot

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET</b> |
|--------------------------------------------------------|

0,4 ml

|                  |
|------------------|
| <b>6. ÖVRIGT</b> |
|------------------|

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG FÖRFYLLED SPRUTA****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

SOLYMBIC 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
adalimumab

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

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Isättika, sackaros, polysorbat 80, natriumhydroxid och vatten för injektion.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

Injektionsvätska, lösning.

1 förfylld spruta.

2 förfyllda sprutor

4 förfyllda sprutor

6 förfyllda sprutor

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

För subkutan användning.

Läs bipacksedeln före användning.

Enbart för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

Innehåller latex. Läs bipacksedeln före användning.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.  
Får ej skakas.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
NL-4817 ZK Breda,  
Nederländerna

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/16/1163/002 förpackning med 1 spruta  
EU/1/16/1163/003 förpackning med 2 sprutor  
EU/1/16/1163/004 förpackning med 4 sprutor  
EU/1/16/1163/005 förpackning med 6 sprutor

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER < DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>**

Lot

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

SOLYMBIC 40 mg spruta

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC  
SN  
NN

|                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR</b><br><b>ETIKETT FÖRFYLLED SPRUTA</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG</b> |
|---------------------------------------------------|

SOLYMBIC 40 mg injektion  
adalimumab  
s.c.

|                               |
|-------------------------------|
| <b>2. ADMINISTRERINGSSÄTT</b> |
|-------------------------------|

|                        |
|------------------------|
| <b>3. UTGÅNGSDATUM</b> |
|------------------------|

EXP

|                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER &lt;, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER&gt;</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|

Lot

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET</b> |
|--------------------------------------------------------|

0,8 ml

|                  |
|------------------|
| <b>6. ÖVRIGT</b> |
|------------------|

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

SOLYMBIC 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna  
adalimumab

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

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Isättika, sackaros, polysorbat 80, natriumhydroxid och vatten för injektion.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

Injektionsvätska, lösning.

1 förfylld injektionspenna, SureClick.

2 förfyllda injektionspennor, SureClick.

4 förfyllda injektionspennor, SureClick.

6 förfyllda injektionspennor, SureClick.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

För subkutan användning.

Läs bipacksedeln före användning.

Enbart för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

Innehåller latex. Läs bipacksedeln före användning.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.  
Får ej skakas.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
NL-4817 ZK Breda,  
Nederländerna

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/16/1163/006 förpackning med 1 injektionspenna  
EU/1/16/1163/007 förpackning med 2 injektionspennor  
EU/1/16/1163/008 förpackning med 4 injektionspennor  
EU/1/16/1163/009 förpackning med 6 injektionspennor

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER < DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>**

Lot

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

SOLYMBIC 40 mg injektionspenna

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC  
SN  
NN

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

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

SOLYMBIC 40 mg injektion  
adalimumab  
s.c.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>**

Lot

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

0,8 ml

**6. ÖVRIGT**

**B. BIPACKSEDEL**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## Bipacksedel: Information till patienten

### **SOLYMBIC 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta** **SOLYMBIC 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.
- Din läkare kommer även ge dig ett Patientkort, som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om före SOLYMBIC ges till dig och under behandling med SOLYMBIC. Behåll detta Patientkort.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information (se avsnitt 4).

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

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

#### **1. Vad SOLYMBIC är och vad det används för**

SOLYMBIC innehåller den aktiva substansen adalimumab, ett ämne som selektivt hämmar immunförsvaret.

SOLYMBIC är tänkt som behandling av reumatoid artrit, entesitrelaterad artrit hos barn mellan 6 och 17 år, ankyloserande spondylit, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit, psoriasisartrit, psoriasis, hidradenitis suppurativa, pediatrik psoriasis (patienter som antingen väger mellan 23 och 28 kg, eller 47 kg eller mer), Crohns sjukdom hos vuxna och barn, ulcerös kolit samt icke-infektiös uveit som påverkar ögats bakre del. Det är ett läkemedel som minskar inflammationsprocessen av dessa sjukdomar. Den aktiva substansen, adalimumab, är en human monoklonal antikropp tillverkad med cellodling. Monoklonala antikroppar är proteiner som känner igen och binder till andra unika proteiner.

Adalimumab binder till ett specifikt protein (tumörnekrosfaktor eller TNF $\alpha$ ), vilket finns i förhöjda nivåer vid inflammatoriska sjukdomar som reumatoid artrit, entesitrelaterad artrit, ankyloserande spondylit, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit, psoriasisartrit, psoriasis, hidradenitis suppurativa, Crohns sjukdom, ulcerös kolit samt icke-infektiös uveit som påverkar ögats bakre del.

#### Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

SOLYMBIC används för att behandla reumatoid artrit hos vuxna. Om du har måttlig till svår aktiv reumatoid artrit, kommer du i regel först att få annan sjukdomsmodifierande behandling, såsom metotrexat. Om du inte svarar tillräckligt väl på dessa läkemedel, kan läkaren sätta in SOLYMBIC för att behandla din reumatoid artrit.

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

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

SOLYMBIC används vanligen tillsammans med metotrexat. Om din läkare beslutar att metotrexat är olämpligt, kan SOLYMBIC ges ensamt.

### Entesitrelaterad artrit

Entesitrelaterad artrit är en inflammatorisk ledsjukdom.

SOLYMBIC används för att behandla entesitrelaterad artrit hos barn och ungdomar 6-17 år. Du kanske först får andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt så kommer du att få SOLYMBIC för att behandla din entesitrelaterade 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.

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

### Psoriasisartrit

Psoriasisartrit är en inflammation i lederna som beror på sjukdomen psoriasis.

SOLYMBIC används för att behandla psoriasisartrit hos vuxna. SOLYMBIC bromsar skadan på brosk och ben i leden orsakad av sjukdomen, och att förbättra den fysiska funktionen.

### Plackpsoriasis hos vuxna och barn

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

SOLYMBIC används för att behandla måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna. SOLYMBIC används även för att behandla svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar som väger antingen 23 till 28 kg eller 47 kg eller mer, för vilka lokal behandling och ljusbehandling inte har fungerat eller inte är lämpligt.

### Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (ibland kallat acne inversa) är en kronisk och ofta smärtsam inflammatorisk hudsjukdom. Symtomen kan vara ömma noduli (knölar) och abscesser (bölder) som kan läcka var. Sjukdomen påverkar vanligen specifika områden av huden, t.ex. under bröstet, armhålor, innerlår, ljumsken och rumpen. Ärrbildning kan också uppstå i de påverkade områdena.

SOLYMBIC används för att behandla hidradenitis suppurativa hos vuxna. SOLYMBIC kan minska antalet knölar och bölder du har samt smärtan som ofta är kopplad till sjukdomen.

### Crohns sjukdom hos vuxna och barn

Crohns sjukdom är en inflammatorisk sjukdom i matsmältningssystemet.

SOLYMBIC 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 SOLYMBIC för att minska tecken och symtom på din Crohns sjukdom.

### Ulcerös kolit

Ulcerös kolit är en inflammatorisk tarmsjukdom.

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

### Icke-infektiös uveit som påverkar bakre delen av ögat

Icke-infektiös uveit är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat. SOLYMBIC används för att behandla vuxna med icke-infektiös uveit med inflammation som påverkar bakre delen av ögat. Inflammationen leder till försämrad syn och/eller förekomsten av floaters i ögat (svarta prickar eller stripiga linjer som rör sig över synfältet). SOLYMBIC fungerar genom att minska denna inflammation.

## **2. Vad du behöver veta innan du använder SOLYMBIC**

### **Använd inte SOLYMBIC:**

- Om du är allergisk mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du har en allvarlig infektion, inklusive tuberkulos (se "Varningar och försiktighet"). Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har symtom på infektioner, t.ex. feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem.
- Om du har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att berätta för din läkare om du har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma (se "Varningar och försiktighet").

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder SOLYMBIC.

- Om du får allergiska reaktioner med symtom såsom trångghetskänsla i bröstet, väsande andning, yrsel, svullnad eller klåda, ska du sluta injicera SOLYMBIC och kontakta din läkare omgående, eftersom dessa reaktioner i sällsynta fall kan vara livshotande.
- Om du har någon infektion, inklusive kroniska infektioner eller lokala infektioner (t.ex. bensår) måste du rådgöra med din läkare innan du börjar med SOLYMBIC. Om du är osäker, kontakta din läkare.
- Du kanske lättare får infektioner medan du får behandling med SOLYMBIC. Denna risk kan öka ifall du har försämrad lungfunktion. Dessa infektioner kan vara allvarliga och inkludera tuberkulos, infektioner orsakade av virus, svamp, parasiter eller bakterier, eller andra opportunistiska infektioner och sepsis som i sällsynta fall kan bli livshotande. Det är viktigt att

berätta för din läkare om du får symtom såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda SOLYMBIC.

- 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 SOLYMBIC påbörjas. Denna inkluderar en omfattande sjukdomshistoria och lämpliga screeningundersökningar (t.ex. lungröntgen och en tuberkulintest). Utförandet och resultaten av dessa tester ska anges på ditt patientkort. Det är mycket viktigt att du berättar för din läkare om du någonsin har haft tuberkulos, eller om du har varit 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, viktninskning, apati, lätt feber), eller om någon annan infektion uppkommer under eller efter behandlingen, måste du genast berätta detta för din läkare.
- Tala om för din läkare ifall du bor eller reser i regioner där svampinfektioner såsom histoplasmos koccidioidomykos eller blastomykos är ständigt närvarande (endemiska).
- Upplys din läkare om du tidigare har haft problem med återkommande infektioner eller andra åkommor som ökar risken för infektioner.
- Tala om för din läkare ifall du är bärare av hepatit B virus (HBV), ifall du har en aktiv HBV-infektion eller om du tror att du löper risk att få HBV. Din läkare bör testa dig för Hepatit B. SOLYMBIC, kan orsaka reaktivering av HBV hos personer som bär på detta virus. I vissa sällsynta fall, speciellt ifall du tar andra läkemedel som hämmar immunsystemet, kan reaktivering av HBV vara livshotande.
- Om du är över 65 år kan du vara mer känslig för infektioner då du använder SOLYMBIC. Du och din läkare ska vara särskilt uppmärksamma på tecken på infektion då du behandlas med SOLYMBIC. Det är viktigt att tala om för din läkare om du får symtom på infektion, såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär.
- Om du snart ska genomgå en operation eller ett tandingrepp var vänlig och informera din läkare om att du tar SOLYMBIC. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda SOLYMBIC.
- Om du har eller utvecklar en demyeliniserande sjukdom såsom multipel skleros (MS), kommer din läkare att göra en bedömning om du kan få eller ska fortsätta behandlas med SOLYMBIC. Berätta omedelbart för din läkare om du får symtom såsom synförändringar, svaghet i armar eller ben, eller domningar eller stickningar någonstans på kroppen.
- Vissa vacciner kan orsaka infektioner och ska inte ges under behandlingen med SOLYMBIC. Kontrollera med din läkare innan du vaccineras. Det rekommenderas att barn, om möjligt, vaccineras enligt gällande riktlinjer för allmän vaccination före behandling med SOLYMBIC påbörjas. Om du har fått SOLYMBIC under din graviditet, så kan ditt nyfödda barn ha en ökad risk för att få en sådan infektion i upp till fem månader efter den sista dosen du fick under graviditeten. Det är viktigt att du berättar för barnläkaren och annan sjukvårdspersonal om att du använt SOLYMBIC under din graviditet så att de kan bestämma när ditt nyfödda barn ska vaccineras.
- Om du har mild hjärtsvikt och behandlas med SOLYMBIC, måste dina hjärtproblem övervakas noggrant av din läkare. Det är viktigt att tala om för din läkare om du har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma. Om du utvecklar nya symtom eller om dina symtom på hjärtsvikt förvärras (t.ex. andfäddhet eller svullna fötter), måste du kontakta din läkare omedelbart.
- Hos vissa patienter klarar inte kroppen att tillverka tillräckligt antal blodceller som hjälper din kropp att bekämpa infektioner eller stoppa blödningar. Om du får feber som inte går ner, får blåmärken eller blöder lätt eller ser mycket blek ut bör du omedelbart ringa din läkare. Din läkare kan då besluta att behandlingen ska avbrytas.

- Mycket sällsynta fall av vissa cancertyper har förekommit hos barn och vuxna som behandlas med 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 (en typ av cancer som påverkar lymfsystemet) och leukemi (en typ av cancer som påverkar blod och benmärg). Om du behandlas med SOLYMBIC så kanske risken ökar för att utveckla lymfom, leukemi eller annan cancertyp. Vid sällsynta tillfällen har en specifik och allvarlig typ av lymfom observerats hos vissa patienter som använder adalimumab. Vissa av dessa patienter behandlades också med azatioprin eller 6-merkaptopurin. Berätta för din läkare om du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin tillsammans med SOLYMBIC. Även fall av icke-melanom hudcancer har förekommit hos patienter som behandlas med adalimumab. Om nya hudsår uppstår under eller efter behandling eller ifall existerande hudsår ändrar utseende, berätta detta för din läkare.
- Det har förekommit andra cancerformer än lymfom, hos de patienter med en särskild lungsjukdom kallad kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och som behandlas med andra TNF-blockerare. Om du har KOL, eller är storökare, ska du diskutera med din läkare huruvida det är lämpligt att behandla dig med TNF-blockerare.

Nålskyddet på den förfyllda sprutan är tillverkat av torrt naturgummi (ett latexderivat), vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

För att lättare kunna spåra detta läkemedel bör din läkare eller apotekspersonal i din patientjournal notera varumärket och lot-numret på det läkemedel som du har fått. Du kan också vilja notera dessa uppgifter för att ha till hands om du någon gång blir tillfrågad om denna information.

### **Barn och ungdomar**

- Vaccinationer: om möjligt så ska ditt barn ha fått alla vaccinationer innan SOLYMBIC börjar användas.
- Använd inte de förfyllda sprutorna om 20 mg eller 40 mg om andra doser än 20 mg eller 40 mg rekommenderas.

### **Andra läkemedel och SOLYMBIC**

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

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

Du ska inte använda SOLYMBIC tillsammans med läkemedel som innehåller den aktiva substansen, anakinra eller abatacept. Om du har frågor, vänligen kontakta din läkare.

### **Graviditet och amning**

Effekterna av SOLYMBIC på gravida kvinnor är inte kända så SOLYMBIC bör därför ej användas under graviditet. Du avråds från att bli gravid och du måste använda adekvat preventivmetod när du använder SOLYMBIC och minst 5 månader efter den sista behandlingen med SOLYMBIC. Om du blir gravid, tala med läkare.

Det är inte känt om SOLYMBIC utsöndras i bröstmjölk.

Om du ammar så ska du avbryta amningen under behandling med SOLYMBIC, och inte amma under minst 5 månader efter den sista behandlingen med SOLYMBIC. Om du har fått SOLYMBIC 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 SOLYMBIC under din graviditet innan ditt nyfödda barn ska vaccineras (för mer information se avsnitt om vaccination).

Om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, fråga din läkare eller apotekspersonal om råd innan du tar detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

SOLYMBIC kan ha en liten påverkan på din förmåga att köra bil, cykla eller använda maskiner. En känsla av att rummet snurrar samt synstörningar kan inträffa när SOLYMBIC används.

### **SOLYMBIC 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 SOLYMBIC**

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

### Vuxna med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska bevis på ankyloserande spondylit

SOLYMBIC injiceras under huden (subkutan användning). Den vanliga doseringen för vuxna med reumatoid artrit, ankyloserande spondylit, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit och för patienter med psoriasisartrit är 40 mg givet varannan vecka som en enkel dos.

Vid reumatoid artrit används metotrexat tillsammans med SOLYMBIC. Om din läkare beslutar att metotrexat inte är lämpligt kan SOLYMBIC användas ensamt.

Om du har reumatoid artrit och du inte får metotrexat tillsammans med SOLYMBIC så kan din läkare besluta att ge dig 40 mg varje vecka.

### Barn med entesitrelaterad artrit

Den rekommenderade doseringen av SOLYMBIC för barn mellan 6 och 17 år med entesitrelaterad artrit beror på barnets längd och vikt. Läkaren kommer att tala om vilken dos ditt barn ska ha.

### Vuxna med psoriasis

Den vanliga dosen för vuxna med psoriasis är en startdos på 80 mg som följs av 40 mg som ges varannan vecka och som börjar en vecka efter startdosen. Du ska fortsätta injicera SOLYMBIC så länge som din läkare ordinerar detta. Beroende på hur du svarar på behandlingen kan din läkare öka doseringen till 40 mg varje vecka.

### Barn eller ungdomar med plackpsoriasis

Den rekommenderade doseringen av SOLYMBIC för patienter med plackpsoriasis i åldrarna 4–17 år beror på barnets vikt. SOLYMBIC ska endast användas av barn som väger mellan 23 och 28 kg eller 47 kg eller mer. Läkaren kommer att berätta vilken dos som är rätt för ditt barn.

### Vuxna med hidradenitis suppurativa

Den vanliga dosen för hidradenitis suppurativa är en startdos på 160 mg (som fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner samma dag) två veckor senare. Efter ytterligare två veckor fortsätter behandlingen med en dos på 40 mg varje vecka. Det rekommenderas att du använder en bakteriedödande lösning dagligen på de områden som är påverkade.

### Vuxna med Crohns sjukdom

Den vanliga doseringen för Crohns sjukdom är 80 mg initialt vid vecka 0 följt av 40 mg varannan vecka två veckor senare. Ifall en snabbare förbättring är nödvändig, kan din läkare ge dig en startdos på 160 mg vecka 0 (som fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av 80 mg två veckor senare och därefter 40 mg varannan vecka. Beroende på hur du svarar, kanske din läkare ökar dosfrekvensen till 40 mg varje vecka.

### Barn och ungdomar med Crohns sjukdom

#### Barn och ungdomar som väger under 40 kg:

Den vanliga doseringen är 40 mg initialt följt av 20 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs så kan ditt barns läkare förskriva en startdos av 80 mg (som två 40 mg injektioner på 1 dag) följt av 40 mg två veckor senare.

Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka. Beroende på hur ditt barn reagerar så kan ditt barns läkare öka doseringen till 20 mg varje vecka.

#### Barn och ungdomar som väger 40 kg eller mer:

Den vanliga doseringen är 80 mg initialt följt av 40 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs så kan ditt barns läkare förskriva en startdos av 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på 1 dag eller som två 40 mg injektioner per dag under 2 efterföljande dagar) följt av 80 mg två veckor senare.

Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka. Beroende på hur ditt barn reagerar så kan ditt barns läkare öka doseringen till 40 mg varje vecka.

### Vuxna med ulcerös kolit

Den vanliga doseringen med SOLYMBIC för vuxna med ulcerös kolit är initialt 160 mg (dosen kan ges som fyra 40 mg injektioner under en dag eller som två 40 mg injektioner per dag under två på varandra följande dagar) följt av 80 mg två veckor senare och därefter 40 mg varannan vecka. Beroende på hur du svarar kan läkaren öka dosen till 40 mg varje vecka.

### Vuxna med icke-infektiös uveit

Den vanliga doseringen för vuxna med icke-infektiös uveit är en startdos på 80 mg, följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen. Du ska fortsätta injicera SOLYMBIC så länge som din läkare ordinerar detta.

Vid icke-infektiös uveit kan kortikosteroider, eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet, fortsätta att tas under behandling med SOLYMBIC. SOLYMBIC kan även ges ensamt.

### **Administreringssätt och administreringsväg**

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

### **Om du använt mer SOLYMBIC än du borde**

Om du råkar injicera SOLYMBIC oftare än din läkare eller apotekspersonal har ordinerat, bör du kontakta din läkare eller apotekspersonal och berätta att du har tagit för mycket. Ta alltid med dig detta läkemedels yttre kartong, även om den är tom.

### **Om du har glömt att använda SOLYMBIC**

Om du glömmar bort att ge dig själv en injektion, ska du ta den 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 SOLYMBIC**

Beslutet att sluta använda SOLYMBIC ska diskuteras med din läkare. Dina symtom kan återkomma då behandlingen avslutas.

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

## **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 efter den sista SOLYMBIC-injektionen.

#### **Tala omedelbart om för din läkare om du märker något av följande:**

- allvarlig klåda, nässelutslag eller andra tecken på allergisk reaktion;
- svullet ansikte, svullna händer, fötter;
- ansträngd andning, svårt att svälja;
- andnöd vid ansträngning eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar.

#### **Berätta för din läkare så fort som möjligt om du märker något av det följande:**

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

Symtomen som beskrivs ovan kan vara tecken på biverkningar som beskrivs nedan och som har observerats vid användning av adalimumab.

#### **Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):**

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

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

- allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning och influensa);
- hudinfektioner (inklusive celluliter och bältros);
- öroninfektioner;
- muninfektioner (inklusive tandinfektioner och herpes på läpparna);
- infektioner i reproduktionsorganen;
- urinvägsinfektioner;
- svampinfektioner;
- ledinfektioner;
- godartade tumörer;
- hudcancer;
- allergiska reaktioner (inklusive säsongallergi);
- uttorkning;
- humörsvängningar (inklusive depression);
- oro;
- problem att sova;
- känselstörningar såsom stickningar, myrkrypningar eller domning;
- migrän;
- nervrotskompression (inklusive smärta i korsryggen och bensmärta);
- synstörningar;
- ögoninflammation;
- inflammation i ögonlocket och ögonsvullnad;
- yrsel;
- känsla av att hjärtat slår snabbt;
- högt blodtryck;
- rodnad;
- blödning;
- hosta;
- astma;
- andfåddhet;
- blödning i magtarmkanalen;
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppblåshet, halsbränna);
- magsyre-reflux;
- sicca syndrom (inklusive torra ögon och torr mun);
- klåda;
- kliande utslag;
- blåmärken;
- hudinflammation (såsom eksem);
- sköra finger- och tånaglar;
- ökad svettning;
- håravfall;
- nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis;
- muskelspasmer;
- blod i urinen;
- njurproblem;
- bröstsmärta;
- ödem (vätskeansamling);
- feber;
- sänkt antal blodplättar (trombocyter) vilket ökar risken för blödning eller blåmärken;
- försämrad läkning.

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

- opportunistiska infektioner (vilket inkluderar tuberkulos och andra infektioner som kan uppstå då motståndet mot sjukdomarna är sänkt);
- neurologiska infektioner (inklusive hjärnhinneinflammation orsakad av virus);
- ögoninfektioner;
- bakterieinfektioner;
- divertikulit (inflammation och infektion av tjocktarmen);
- cancer;
- cancer som påverkar lymfsystemet;
- melanom;
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (oftast som sarkoidos);
- vaskulit (inflammation i blodkärlen);
- skakningar;
- neuropati;
- stroke;
- dubbelseende;
- hörselbortfall, ringande;
- känsla av att hjärtat slår oregelbundet såsom ett missat hjärtslag;
- hjärtproblem som kan orsaka andfåddhet eller svullna fötter;
- hjärtinfarkt;
- ett bräck i den stora artärväggen, inflammation och koagel i en ven, blockering av ett blodkärl;
- lungsjukdom som ger andfåddhet (inklusive lunginflammation);
- pulmonell embolism (blockering i en lungartär);
- pleural effusion (onormal vätskeansamling mellan lungor och bröstorg);
- inflammation i bukspottkörteln som orsakar svår smärta i buken och ryggen;
- svårighet att svälja;
- ansiktsödem (vätskeansamling i ansiktet);
- gallblåseinflammation, gallstenar;
- fettlever;
- nattliga svettningar;
- ärr;
- onormalt muskelsönderfall;
- systemisk lupus erythematosus (inklusive inflammation av huden, hjärtat, lungor, leder och andra organsystem);
- sömnavbrott;
- impotens;
- inflammationer.

**Sällsynta biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg);
- allvarlig allergisk reaktion med chock;
- multipel skleros;
- nervrubbning (såsom ögonnervs-inflammation och Guillain-Barré syndrom som kan orsaka muskelsvaghet, känselrubbningar, stickningar i armar och överkropp);
- hjärtat slutar pumpa;
- lungfibros (ärrbildning i lungan);
- hål på tarmen;
- hepatit;
- reaktivering av hepatit B;
- autoimmun hepatit (leverinflammation orsakad av kroppens eget immunsystem);
- kutan vaskulit (inflammation av blodkärlen i huden);

- Stevens-Johnson syndrom (tidiga symtom inkluderar sjukdomskänsla, feber, huvudvärk och hudutslag);
- ansiktsödem associerad med allergiska reaktioner;
- erytema multiforme (inflammatoriska hudutslag);
- lupus-liknande syndrom.

**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- 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 biverkningar** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

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

**Vanliga biverkningar** (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.

**Sällsynta biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

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

**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data hos okänt antal användare):

- leversvikt.

### 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 SOLYMBIC ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

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

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

En SOLYMBIC förfylld spruta kan förvaras vid temperaturer upp till högst 25 °C under högst 14 dagar. Den förfyllda sprutan måste då skyddas från ljus och kasseras om den inte används inom 14 dagar.

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. En förfylld spruta innehåller 20 mg adalimumab i 0,4 ml lösning eller 40 mg adalimumab i 0,8 ml lösning.
- De andra innehållsämnen är isättika, sackaros, polysorbat 80, natriumhydroxid och vatten för injektion.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

SOLYMBIC är en klar och färglös till något gulaktig lösning.

En förpackning innehåller en 20 mg förfylld spruta för engångsbruk (med gul kolvstång).

En förpackning innehåller en, två, fyra eller sex 40 mg förfyllda sprutor för engångsbruk (med blå kolvstång).

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Nederländerna

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Nederländerna

### **Tillverkare**

Amgen Technology Ireland UC  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Irland

### **Tillverkare**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**България**

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

**Česká republika**

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

**Danmark**

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf: +45 39617500

**Deutschland**

AMGEN GmbH

Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ.: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

**Ireland**

Amgen Limited

United Kingdom

Tel: +44 (0)1223 420305

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

**Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**Magyarország**

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

**Malta**

Amgen B.V.

The Netherlands

Tel: +31 (0)76 5732500

**Nederland**

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB

Tel: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220550

**România**

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

**Italia**

Amgen S.r.l.  
Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ.: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

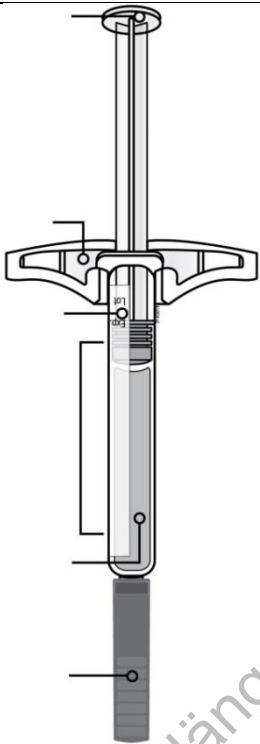
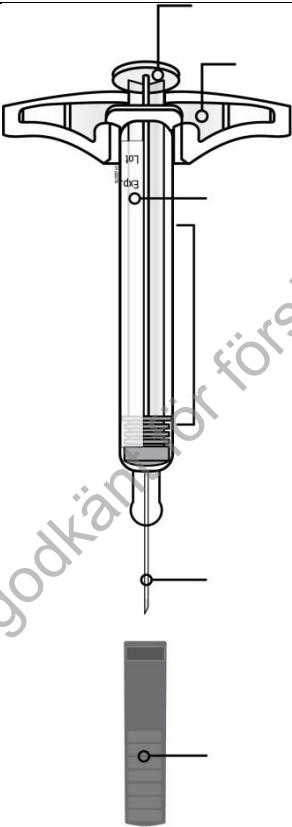
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats\_ <http://www.ema.europa.eu>.

---

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bruksanvisning:  
 SOLYMBIC förfylld spruta för engångsbruk  
 För subkutan användning

### Illustration av de olika delarna

| Före användning                                                                                                                                                                                                  | Efter användning                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Kolvstång</p>  <p>Fingerfläns</p> <p>Etikett och utgångsdatum</p> <p>Sprutcyllinder</p> <p>Läkemedel</p> <p>Nålhylsa på</p> |  <p>Använd kolvstång</p> <p>Fingerfläns</p> <p>Etikett och utgångsdatum</p> <p>Använd sprutcyllinder</p> <p>Använd nål</p> <p>Nålhylsa av</p> |

**Viktigt!** Nålen är inuti

## Viktigt

Läs följande viktiga information innan du använder en SOLYMBIC förfylld spruta:

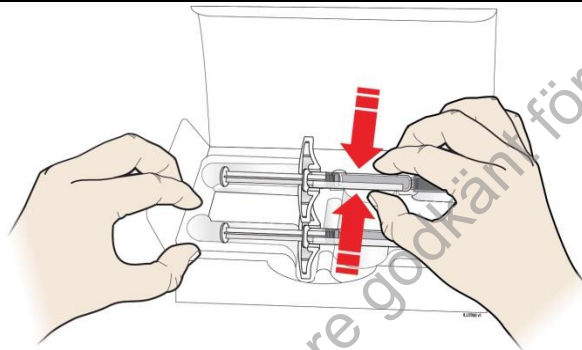
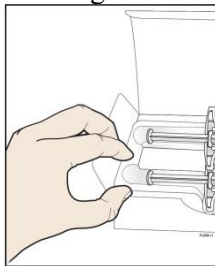
### Användning av SOLYMBIC förfylld spruta

- Det är viktigt att du inte försöker ge dig själv en injektion såvida inte du eller din vårdare inte har fått anvisningar.
- Använd **inte** SOLYMBIC förfylld spruta om den har tappats på en hård yta. Sprutan kan ha skadats även om du inte kan se några sprickor. Använd en ny SOLYMBIC förfylld spruta
- Nålhylsan på SOLYMBIC förfylld spruta är tillverkad av torrt naturgummi som innehåller latex. Berätta för hälso- och sjukvårdspersonalen om du är allergisk mot latex.

## Steg 1: Förbered

- A. Ta fram så många SOLYMBIC förfyllda sprutor som du behöver från förpackningen.

Fatta tag runt sprutecylindern för att ta ur sprutan från tråget.



Håll fast trågets kant med ett finger eller tummen när du tar upp sprutan.

**Håll här**

Lägg tillbaka originalförpackningen med oanvända sprutor i kylskåpet.

Säkerhetsanvisningar:

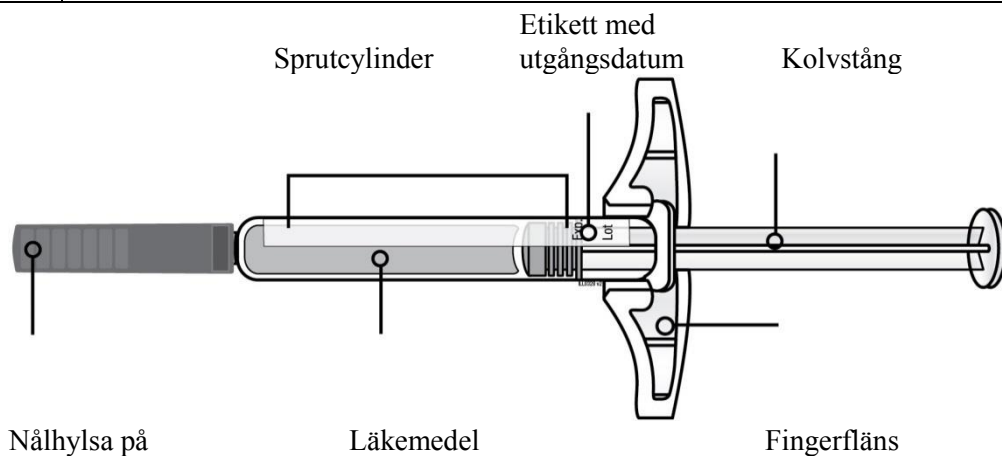
- Håll **inte** sprutan i kolvstången.
- Håll **inte** sprutan i nålhylsan.
- Ta **inte** av nålhylsan förrän du är klar att injicera.
- Ta **inte** bort fingerflänsen. Den är en del av sprutan.

Låt sprutan ligga i rumstemperatur i **15 till 30** minuter innan du injicerar för att injektionen ska bli behagligare.

- Lägg **inte** tillbaka sprutan i kylskåpet när den har antagit rumstemperatur.
- Försök **inte** värma sprutan med hjälp av någon värmekälla som varmt vatten eller mikrovågsugn.
- Låt **inte** sprutan ligga i direkt solljus.
- Skaka **inte** sprutan.

**Viktigt!** Håll alltid den förfyllda sprutan i sprutecylindern.

**B.** Kontrollera SOLYMBIC förfylld spruta.



**Håll alltid sprutan i sprutcylindern.**

**Kontrollera att läkemedlet i sprutan är klart och färglöst eller något gulaktigt.**

- Använd **inte** sprutan om:
  - Läkemedlet är grumligt eller missfärgat eller innehåller flakor eller partiklar.
  - Någon del av sprutan verkar sprucken eller skadad.
  - Nålhylsan saknas eller inte sitter på ordentligt.
  - Utgångsdatumet på etiketten har passerat.

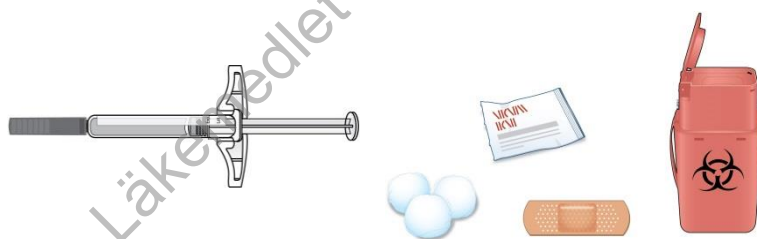
I samtliga fall ska en ny spruta användas.

**C.** Samla ihop allt material du behöver för injektionen.

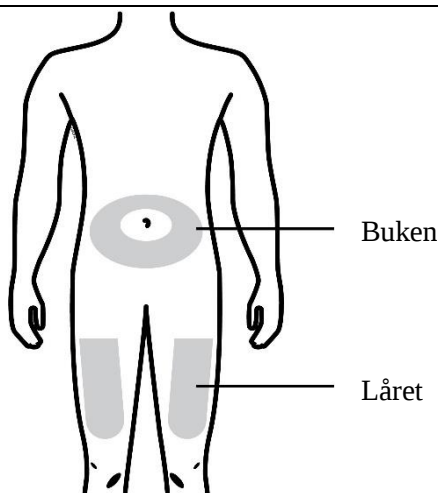
Tvätta händerna noga med tvål och vatten. Lägg en ny, förfylld spruta på en ren och väl belyst arbetsyta.

Du behöver även följande föremål, vilka inte ingår i förpackningen:

- Alkoholservetter
- Bomullstuss eller kompress
- Plåster
- Avfallsbehållare för vassa föremål



**D.** Välj och tvätta injektionsstället.



**Du kan använda:**

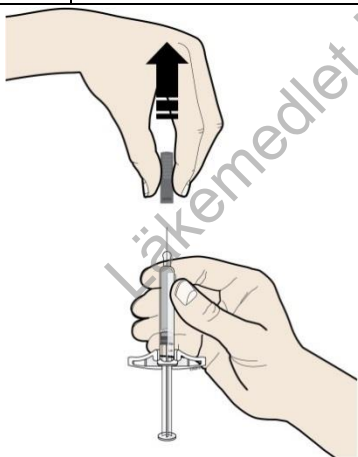
- Låret
- Buken, förutom i en cirkel om 5 centimeter närmast naveln

Torka av injektionsstället med en alkoholservett. Låt huden torka.

- Vidrör **inte** detta område igen innan du injicerar.
- Om du vill använda samma injektionsställe ska du se till att det inte är exakt samma ställe som vid den förra injektionen.
  - Injicera **inte** i områden som ömmar, har blåmärken, är röda eller är hårda. Undvik att injicera i områden med ärr eller bristningar.
- Om du har psoriasis ska du undvika att injicera direkt i svullna, tjocka, röda eller fjällande hudområden eller -skador.

**Steg 2: Gör dig klar**

**E.** Dra nålhylsan rakt ut och bort från dig när du är klar att injicera.

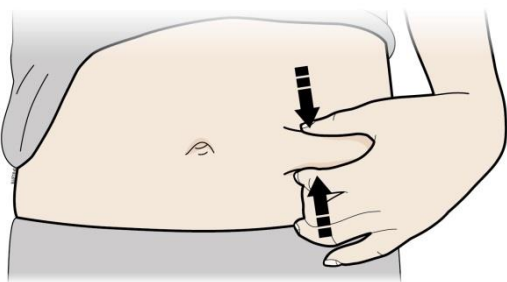


Det är normalt att se en droppe läkemedel på nålspetsen.

- Vrid eller böj **inte** nålhylsan.
- Sätt **inte** tillbaka nålhylsan på sprutan.
- Ta **inte** av nålhylsan från sprutan förrän du är klar att injicera.

**Viktigt!** Lägg nålhylsan i avfallsbehållaren för vassa föremål.

**F.** Nyp ihop huden runt injektionsstället för att få en spänd yta.

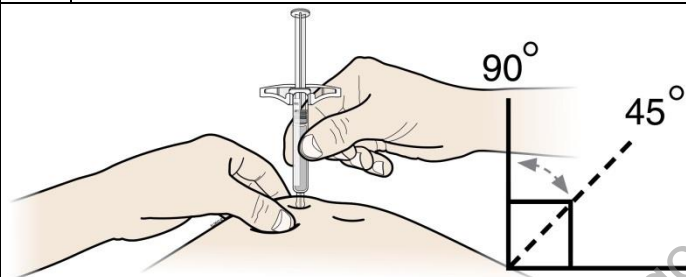


Nyp bestämt ihop huden mellan tummen och fingrarna till ett veck på ungefär 5 cm.

**Viktigt!** Fortsätt att nypa ihop huden under hela injektionen.

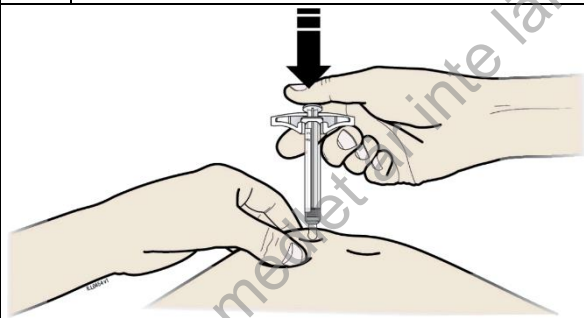
### Steg 3: Injicera

**G.** Fortsätt nypa ihop huden. Stick in nålen i huden med nålhylsan avtagen med 45 till 90 graders vinkel.

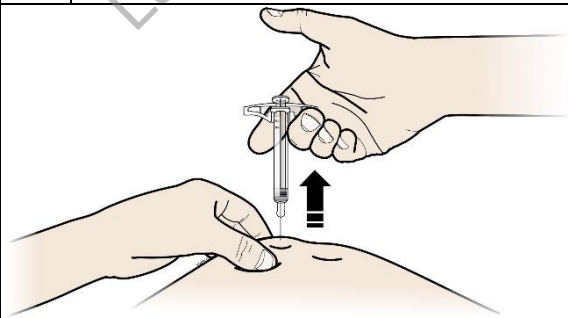


Sätt **inte** något finger på kolvstången när du sticker in nålen.

**H.** Tryck ned kolvstången långsamt och med konstant tryck så långt det går.



**I.** Lyft bort tummen när du är klar och lyft försiktigt bort sprutan från huden.



#### Steg 4: Slutför

**J.** Kassera den använda sprutan och nålhylsan.



- Återanvänd **inte** den använda sprutan.
- Använd **inte** det läkemedel som finns kvar i den använda sprutan.
- Lägg den använda SOLYMBIC-sprutan direkt i avfallsbehållaren för vassa föremål när du är klar. Kasta **inte** sprutan med hushållsavfallet.
- Tala med läkare eller apotekspersonal om hur avfallet ska tas om hand. Det kan finnas lokala riktlinjer för detta.
- Återvinn **inte** sprutan eller avfallsbehållaren och kasta dem inte i hushållsavfallet.

**Viktigt!** Förvara alltid avfallsbehållaren utom syn- och räckhåll för barn.

**K.** Undersök injektionsstället.

Om det blöder kan du trycka en bomullstuss eller kompress mot injektionsstället. Gnugga **inte** mot injektionsstället. Sätt på ett plåster om det behövs.

## Bipacksedel: Information till patienten

### SOLYMBIC 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.
- Din läkare kommer även ge dig ett Patientkort, som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om innan SOLYMBIC ges till dig och under behandling med SOLYMBIC. Behåll detta Patientkort.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information (se avsnitt 4).

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

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

#### **1. Vad SOLYMBIC är och vad det används för**

SOLYMBIC innehåller den aktiva substansen adalimumab, ett ämne som selektivt hämmar immunförsvaret.

SOLYMBIC är tänkt som behandling av reumatoid artrit, entesitrelaterad artrit hos barn mellan 6 och 17 år, ankyloserande spondylit, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit, psoriasisartrit, psoriasis, hidradenitis suppurativa, pediatrik psoriasis (patienter som antingen väger mellan 23 och 28 kg, eller 47 kg eller mer), Crohns sjukdom hos vuxna och barn, ulcerös kolit samt icke-infektiös uveit som påverkar ögats bakre del. Det är ett läkemedel som minskar inflammationsprocessen av dessa sjukdomar. Den aktiva substansen, adalimumab, är en human monoklonal antikropp tillverkad med cellodling. Monoklonala antikroppar är proteiner som känner igen och binder till andra unika proteiner.

Adalimumab binder till ett specifikt protein (tumörnekrosfaktor eller TNF $\alpha$ ), vilket finns i förhöjda nivåer vid inflammatoriska sjukdomar som reumatoid artrit, entesitrelaterad artrit, ankyloserande spondylit, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit, psoriasisartrit, psoriasis, hidradenitis suppurativa, Crohns sjukdom, ulcerös kolit och icke-infektiös uveit som påverkar ögats bakre del.

#### Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

SOLYMBIC används för att behandla reumatoid artrit hos vuxna. Om du har måttlig till svår aktiv reumatoid artrit, kommer du i regel först att få annan sjukdomsmodifierande behandling, såsom

metotrexat. Om du inte svarar tillräckligt väl på dessa läkemedel, kan läkaren sätta in SOLYMBIC för att behandla din reumatoid artrit.

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

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

SOLYMBIC används vanligen tillsammans med metotrexat. Om din läkare beslutar att metotrexat är olämpligt, kan SOLYMBIC ges ensamt.

### Entesitrelaterad artrit

Entesitrelaterad artrit är en inflammatorisk ledsjukdom.

SOLYMBIC används för att behandla entesitrelaterad artrit hos barn och ungdomar mellan 6 och 17 år. Du kanske först får andra sjukdomsmodifierande läkemedel, såsom metotrexat. Om dessa läkemedel inte hjälper tillräckligt så kommer du att få SOLYMBIC för att behandla din entesitrelaterade 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.

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

### Psoriasisartrit

Psoriasisartrit är en inflammation i lederna som beror på sjukdomen psoriasis.

SOLYMBIC används för att behandla psoriasisartrit hos vuxna. SOLYMBIC bromsar skadan på brosk och ben i leden orsakad av sjukdomen, och att förbättra den fysiska funktionen.

### Plackpsoriasis hos vuxna och barn

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

SOLYMBIC används för att behandla måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna. SOLYMBIC används även för att behandla svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar som väger antingen 23 till 28 kg eller 47 kg eller mer för vilka lokal behandling och ljusbehandling inte har fungerat eller inte är lämpligt.

### Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (ibland kallat acne inversa) är en kronisk och ofta smärtsam inflammatorisk hudsjukdom. Symtomen kan vara ömma noduli (knölar) och abscesser (bölder) som kan läcka var. Sjukdomen påverkar vanligen specifika områden av huden, t.ex. under bröstet, armhållorna, innerlårerna, ljumsken och rumpan. Ärrbildning kan också uppstå i de påverkade områdena. SOLYMBIC används för att behandla hidradenitis suppurativa hos vuxna. SOLYMBIC kan minska antalet knölar och bölder du har samt smärtan som ofta är kopplad till sjukdomen.

## Crohns sjukdom hos vuxna och barn.

Crohns sjukdom är en inflammatorisk sjukdom i matsmältningssystemet.

SOLYMBIC 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 SOLYMBIC för att minska tecken och symtom på din Crohns sjukdom.

## Ulcerös kolit

Ulcerös kolit är en inflammatorisk tarmsjukdom.

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

## Icke-infektiös uveit som påverkar bakre delen av ögat

Icke-infektiös uveit är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat. SOLYMBIC används för att behandla vuxna med icke-infektiös uveit med inflammation som påverkar bakre delen av ögat. Inflammationen leder till försämrad syn och/eller förekomst av floaters i ögat (svarta prickar eller vaga linjer som rör sig över synfältet). SOLYMBIC fungerar genom att minska denna inflammation.

## **2. Vad du behöver veta innan du använder SOLYMBIC**

### **Använd inte SOLYMBIC**

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

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder SOLYMBIC.

- Om du får allergiska reaktioner med symtom såsom trångghetskänsla i bröstet, väsande andning, yrsel, svullnad eller klåda, ska du sluta injicera SOLYMBIC och kontakta din läkare omgående, eftersom dessa reaktioner i sällsynta fall kan vara livshotande.
- Om du har någon infektion, inklusive kroniska infektioner eller lokala infektioner (t.ex. bensår) måste du rådgöra med din läkare innan du börjar med SOLYMBIC. Om du är osäker, kontakta din läkare.
- Du kanske lättare får infektioner medan du får behandling med SOLYMBIC. Denna risk kan öka ifall du har försämrad lungfunktion. Dessa infektioner kan vara allvarliga och inkludera tuberkulos, infektioner orsakade av virus, svamp, parasiter eller bakterier, eller andra opportunistiska infektioner och sepsis som i sällsynta fall kan bli livshotande. Det är viktigt att berätta för din läkare om du får symtom såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda SOLYMBIC.

- 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 SOLYMBIC påbörjas. Denna inkluderar en omfattande sjukdomshistoria och lämpliga screeningundersökningar (t.ex. lungröntgen och en tuberkulintest). Utförandet och resultaten av dessa tester ska anges på ditt patientkort. Det är mycket viktigt att du berättar för din läkare om du någonsin har haft tuberkulos, eller om du har varit 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 din läkare.
- Tala om för din läkare ifall du bor eller reser i regioner där svampinfektioner såsom histoplasmos koccidioidomykos eller blastomykos är ständigt närvarande (endemiska).
- Upplys din läkare om du tidigare har haft problem med återkommande infektioner eller andra åkommor som ökar risken för infektioner.
- Tala om för din läkare ifall du är bärare av hepatit B virus (HBV), ifall du har en aktiv HBV-infektion eller om du tror att du löper risk att få HBV. Din läkare bör testa dig för Hepatit B. SOLYMBIC kan orsaka reaktivering av HBV hos personer som bär på detta virus. I vissa sällsynta fall, speciellt ifall du tar andra läkemedel som hämmar immunsystemet, kan reaktivering av HBV vara livshotande.
- Om du är över 65 år kan du vara mer känslig för infektioner då du använder SOLYMBIC. Du och din läkare ska vara särskilt uppmärksamma på tecken på infektion då du behandlas med SOLYMBIC. Det är viktigt att tala om för din läkare om du får symtom på infektion, såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär.
- Om du snart ska genomgå en operation eller ett tandingrepp var vänlig och informera din läkare om att du tar SOLYMBIC. Din läkare kan råda dig att tillfälligt sluta använda SOLYMBIC.
- Om du har eller utvecklar en demyeliniserande sjukdom såsom multipel skleros (MS), kommer din läkare att göra en bedömning om du kan få eller ska fortsätta behandlas med SOLYMBIC. Berätta omedelbart för din läkare om du får symtom såsom synförändringar, svaghet i armar eller ben, eller domningar eller stickningar någonstans på kroppen.
- Vissa vacciner kan orsaka infektioner och ska inte ges under behandlingen med SOLYMBIC. Kontrollera med din läkare innan du vaccineras. Det rekommenderas att barn, om möjligt, vaccineras enligt gällande riktlinjer för allmän vaccination före behandling med SOLYMBIC påbörjas. Om du har fått SOLYMBIC under din graviditet, så kan ditt nyfödda barn ha en ökad risk för att få en sådan infektion i upp till fem månader efter den sista dosen du fick under graviditeten. Det är viktigt att du berättar för barnläkaren och annan sjukvårdspersonal om att du använde SOLYMBIC under din graviditet så att de kan bestämma när ditt nyfödda barn ska vaccineras.
- Om du har mild hjärtsvikt och behandlas med SOLYMBIC, måste dina hjärtproblem övervakas noggrant av din läkare. Det är viktigt att tala om för din läkare om du har eller har haft en allvarlig hjärtåkomma. Om du utvecklar nya symtom eller om dina symtom på hjärtsvikt förvärras (t.ex. andfäddhet eller svullna fötter), måste du kontakta din läkare omedelbart.
- Hos vissa patienter klarar inte kroppen att tillverka tillräckligt antal blodceller som hjälper din kropp att bekämpa infektioner eller stoppa blödningar. Om du får feber som inte går ner, får blåmärken eller blöder lätt eller ser mycket blek ut bör du omedelbart ringa din läkare. Din läkare kan då besluta att behandlingen ska avbrytas.
- Mycket sällsynta fall av vissa cancertyper har förekommit hos barn och vuxna som behandlas med 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(en typ av cancer som påverkar lymfsystemet) och leukemi (en typ av cancer som påverkar blod och benmärg). Om du behandlas med SOLYMBIC så kanske risken ökar för att utveckla lymfom, leukemi eller annan cancertyp. Vid sällsynta tillfällen har en specifik och allvarlig typ av lymfom observerats hos vissa patienter som använder adalimumab. Vissa av dessa patienter behandlades också med azatioprin eller 6-merkaptopurin. Berätta för din läkare om du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin tillsammans med SOLYMBIC. Även fall av icke-melanom hudcancer har förekommit hos patienter som behandlas med adalimumab. Om nya hudsår uppstår under eller efter behandling eller ifall existerande hudsår ändrar utseende, berätta detta för din läkare.

- Det har förekommit andra cancerformer än lymfom, hos de patienter med en särskild lungsjukdom kallad kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och som behandlas med andra TNF-blockerare. Om du har KOL, eller är storrökare, ska du diskutera med din läkare huruvida det är lämpligt att behandla dig med TNF-blockerare.

Nålskyddet på den förfyllda injektionspennan är tillverkat av torrt naturgummi (ett latexderivat), vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

För att lättare kunna spåra detta läkemedel bör din läkare eller apotekspersonal i din patientjournal notera varumärket och lot-numret på det läkemedel som du har fått. Du kan också vilja notera dessa uppgifter för att ha till hands om du någon gång blir tillfrågad om denna information.

### **Barn och ungdomar**

- Vaccinationer: om möjligt så ska ditt barn ha fått alla vaccinationer innan SOLYMBIC börjar användas.
- Använd inte den förfyllda injektionspennan om 40 mg om andra doser än 40 mg rekommenderas.

### **Andra läkemedel och SOLYMBIC**

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

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

Du ska inte använda SOLYMBIC tillsammans med läkemedel som innehåller den aktiva substansen, anakinra eller abatacept. Om du har frågor, vänligen kontakta din läkare.

### **Graviditet och amning**

Effekterna av SOLYMBIC på gravida kvinnor är inte kända så SOLYMBIC bör därför ej användas under graviditet. Du avråds från att bli gravid och du måste använda adekvat preventivmetod när du använder SOLYMBIC och minst 5 månader efter den sista behandlingen med SOLYMBIC. Om du blir gravid, tala med läkare.

Det är inte känt om SOLYMBIC utsöndras i bröstmjölk.

Om du ammar så ska du avbryta amningen under behandling med SOLYMBIC, och inte amma under minst 5 månader efter den sista behandlingen med SOLYMBIC. Om du har fått SOLYMBIC 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 SOLYMBIC under din graviditet innan ditt nyfödda barn ska vaccineras (för mer information se avsnitt om vaccination).

Om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, fråga din läkare eller apotekspersonal om råd innan du tar detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

SOLYMBIC kan ha en liten påverkan på din förmåga att köra bil, cykla eller använda maskiner. En känsla av att rummet snurrar samt synstörningar kan inträffa när SOLYMBIC används.

### **SOLYMBIC 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 SOLYMBIC**

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

### Vuxna med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska bevis på ankyloserande spondylit

SOLYMBIC injiceras under huden (subkutan användning). Den vanliga doseringen för vuxna med reumatoid artrit, ankyloserande spondylit, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit och för patienter med psoriasisartrit är 40 mg givet varannan vecka som en enkel dos.

Vid reumatoid artrit används metotrexat tillsammans med SOLYMBIC. Om din läkare beslutar att metotrexat inte är lämpligt kan SOLYMBIC användas ensamt.

Om du har reumatoid artrit och du inte får metotrexat tillsammans med SOLYMBIC så kan din läkare besluta att ge dig 40 mg varje vecka.

### Barn med entesitrelaterad artrit

Den rekommenderade doseringen av SOLYMBIC för barn mellan 6 och 17 år med entesitrelaterad artrit beror på barnets längd och vikt. Läkaren kommer att tala om vilken dos ditt barn ska ha.

### Vuxna med psoriasis

Den vanliga dosen för vuxna med psoriasis är en startdos på 80 mg som följs av 40 mg som ges varannan vecka och som börjar en vecka efter startdosen. Du ska fortsätta injicera SOLYMBIC så länge som din läkare ordinerar detta. Beroende på hur du svarar på behandlingen kan din läkare öka doseringen till 40 mg varje vecka.

### Barn eller ungdomar med plackpsoriasis

Den rekommenderade doseringen av SOLYMBIC för patienter med plackpsoriasis i åldrarna 4–17 år beror på barnets vikt. SOLYMBIC ska endast användas av barn som väger mellan 23 och 28 kg eller 47 kg eller mer. Läkaren kommer att berätta vilken dos som är rätt för ditt barn.

### Vuxna med hidradenitis suppurativa

Den vanliga dosen för hidradenitis suppurativa är en startdos på 160 mg (som fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av 80 mg (som två 40 mg injektioner samma dag) två veckor senare. Efter ytterligare två veckor fortsätter behandlingen med en

dos på 40 mg varje vecka. Det rekommenderas att du använder en bakteriedödande lösning dagligen på de områden som är påverkade.

### Vuxna med Crohns sjukdom

Den vanliga doseringen för Crohns sjukdom är 80 mg initialt följt av 40 mg varannan vecka två veckor senare. Ifall en snabbare förbättring är nödvändig, kan din läkare ge dig en startdos på 160 mg vecka 0 (som fyra 40 mg injektioner samma dag eller två 40 mg injektioner per dag två dagar i följd), följt av 80 mg två veckor senare och därefter 40 mg varannan vecka. Beroende på hur du svarar, kanske din läkare ökar dosfrekvensen till 40 mg varje vecka.

### Barn och ungdomar med Crohns sjukdom

#### Barn och ungdomar som väger under 40 kg:

Den vanliga doseringen är 40 mg initialt följt av 20 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs så kan ditt barns läkare förskriva en startdos av 80 mg (som två 40 mg injektioner på 1 dag) följt av 40 mg två veckor senare.

Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka. Beroende på hur ditt barn reagerar så kan ditt barns läkare öka doseringen till 20 mg varje vecka.

Använd inte den förfyllda injektionsspennan om 40 mg för en dos på 20 mg till barn eller ungdomar med Crohns sjukdom som väger mindre än 40 kg. 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta kan användas för en dos på 20 mg.

#### Barn och ungdomar som väger 40 kg eller mer:

Den vanliga doseringen är 80 mg initialt följt av 40 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs så kan ditt barns läkare förskriva en startdos av 160 mg (som fyra 40 mg injektioner på 1 dag eller som två 40 mg injektioner per dag under 2 efterföljande dagar) följt av 80 mg två veckor senare.

Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka. Beroende på hur ditt barn reagerar så kan ditt barns läkare öka doseringen till 40 mg varje vecka.

### Vuxna med ulcerös kolit

Den vanliga doseringen med SOLYMBIC för vuxna med ulcerös kolit är initialt 160 mg (dosen kan ges som fyra 40 mg injektioner under en dag eller som två 40 mg injektioner per dag under två på varandra följande dagar) följt av 80 mg två veckor senare och därefter 40 mg varannan vecka. Beroende på hur du svarar kan läkaren öka dosen till 40 mg varje vecka.

### Vuxna med icke-infektiös uveit

Den vanliga doseringen för vuxna med icke-infektiös uveit är en startdos på 80 mg, följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen. Du ska fortsätta injicera SOLYMBIC så lång tid som din läkare har ordinerat.

Vid icke-infektiös uveit kan kortikosteroider, eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet, fortsätta att tas under behandlingen med SOLYMBIC. SOLYMBIC kan även användas som ensam behandling.

### **Administreringssätt och administreringsväg**

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

### **Om du använt mer SOLYMBIC än du borde**

Om du råkar injicera SOLYMBIC oftare än din läkare eller apotekspersonal har ordinerat, bör du kontakta din läkare eller apotekspersonal och berätta att du har tagit för mycket. Ta alltid med dig detta läkemedels yttre kartong, även om den är tom.

### **Om du har glömt att använda SOLYMBIC**

Om du glömmar bort att ge dig själv en injektion, ska du ta den 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 SOLYMBIC**

Beslutet att sluta använda SOLYMBIC ska diskuteras med din läkare. Dina symtom kan återkomma då behandlingen avslutas.

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

## **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 efter den sista SOLYMBIC-injektionen.

#### **Tala omedelbart om för din läkare om du märker något av följande:**

- allvarlig klåda, nässelutslag eller andra tecken på allergisk reaktion;
- svullet ansikte, svullna händer, fötter;
- ansträngd andning, svårt att svälja;
- andnöd vid ansträngning eller då man ligger ner eller om fötterna svullnar.

#### **Berätta för din läkare så fort som möjligt om du märker något av det följande:**

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

Symtomen som beskrivs ovan kan vara tecken på biverkningar som beskrivs nedan och som har observerats vid användning av adalimumab.

#### **Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):**

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

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

- allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning och influensa);
- hudinfektioner (inklusive celluliter och bältros);
- öroninfektioner;
- muninfektioner (inklusive tandinfektioner och herpes på läpparna);
- infektioner i reproduktionsorganen;
- urinvägsinfektioner;
- svampinfektioner;
- ledinfektioner;
- godartade tumörer;
- hudcancer;
- allergiska reaktioner (inklusive säsongssallergi);
- uttorkning;
- humörsvängningar (inklusive depression);
- oro;
- problem att sova;
- känselstörningar såsom stickningar, myrkrypningar eller domning;
- migrän;
- nervrotskompression (inklusive smärta i korsryggen och bensmärta);
- synstörningar;
- ögoninflammation;
- inflammation i ögonlocket och ögonsvullnad;
- yrsel;
- känsla av att hjärtat slår snabbt;
- högt blodtryck;
- rodnad;
- blödning;
- hosta;
- astma;
- andfåddhet;
- blödning i magtarmkanalen;
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppblåshet, halsbränna);
- magsyre-reflux;
- sicca syndrom (inklusive torra ögon och torr mun);
- klåda;
- kliande utslag;
- blåmärken;
- hudinflammation (såsom eksem);
- sköra finger- och tånaglar;
- ökad svettning;
- håravfall;
- nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis;
- muskelspasmer;
- blod i urinen;
- njurproblem;
- bröstsmärta;
- ödem (vätskeansamling);
- feber;
- sänkt antal blodplättar (trombocyter) vilket ökar risken för blödning eller blåmärken;
- försämrad läkning.

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

- opportunistiska infektioner (vilket inkluderar tuberkulos och andra infektioner som kan uppstå då motståndet mot sjukdomarna är sänkt);
- neurologiska infektioner (inklusive hjärnhinneinflammation orsakad av virus);
- ögoninfektioner;
- bakterieinfektioner;
- divertikulit (inflammation och infektion av tjocktarmen);
- cancer;
- cancer som påverkar lymfsystemet;
- melanom;
- immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (oftast som sarkoidos);
- vaskulit (inflammation i blodkärlen);
- skakningar;
- neuropati;
- stroke;
- dubbelseende;
- hörselbortfall, ringande;
- känsla av att hjärtat slår oregelbundet såsom ett missat hjärtslag;
- hjärtproblem som kan orsaka andfåddhet eller svullna fötter;
- hjärtinfarkt;
- ett bräck i den stora artärväggen, inflammation och koagel i en ven, blockering av ett blodkärl;
- lungsjukdom som ger andfåddhet (inklusive lunginflammation);
- pulmonell embolism (blockering i en lungartär);
- pleural effusion (onormal vätskeansamling mellan lungor och bröstorg);
- inflammation i bukspottkörteln som orsakar svår smärta i buken och ryggen;
- svårighet att svälja;
- ansiktsödem (vätskeansamling i ansiktet);
- gallblåseinflammation, gallstenar;
- fettlever;
- nattliga svettningar;
- ärr;
- onormalt muskelsönderfall;
- systemisk lupus erythematosus (inklusive inflammation av huden, hjärtat, lungor, leder och andra organsystem);
- sömnavbrott;
- impotens;
- inflammationer.

**Sällsynta biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- leukemi (cancer som påverkar blod och benmärg);
- allvarlig allergisk reaktion med chock;
- multipel skleros;
- nervrubbning (såsom ögonnervs-inflammation och Guillain-Barré syndrom som kan orsaka muskelsvaghet, känselrubbningar, stickningar i armar och överkropp);
- hjärtat slutar pumpa;
- lungfibros (ärrbildning i lungan);
- hål på tarmen;
- hepatit;
- reaktivering av hepatit B;
- autoimmun hepatit (leverinflammation orsakad av kroppens eget immunsystem);
- kutan vaskulit (inflammation av blodkärlen i huden);

- Stevens-Johnson syndrom (tidiga symtom inkluderar sjukdomskänsla, feber, huvudvärk och hudutslag);
- ansiktsödem associerad med allergiska reaktioner;
- erytema multiforme (inflammatoriska hudutslag);
- lupus-liknande syndrom.

**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- 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 biverkningar** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

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

**Vanliga biverkningar** (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.

**Sällsynta biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

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

**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data hos okänt antal användare):

- leversvikt.

### 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 SOLYMBIC ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

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

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

En SOLYMBIC förfylld injektionspenna kan förvaras vid temperaturer upp till högst 25 °C under högst 14 dagar. Den förfyllda injektionspennan måste då skyddas från ljus och kasseras om den inte används inom 14 dagar.

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. En förfylld injektionspenna innehåller 40 mg adalimumab i 0,8 ml lösning.
- De andra innehållsämnen är isättika, sackaros, polysorbat 80, natriumhydroxid och vatten för injektion.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

SOLYMBIC är en klar och färglös till något gulaktig lösning.

En förpackning innehåller en, två, fyra eller sex förfyllda injektionspennor för engångsbruk (SureClick).

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Nederländerna

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Nederländerna

### **Tillverkare**

Amgen Technology Ireland UC  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Irland

### **Tillverkare**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**България**

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

**Česká republika**

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

**Danmark**

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf: +45 39617500

**Deutschland**

AMGEN GmbH

Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ.: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

**Ireland**

Amgen Limited

United Kingdom

Tel: +44 (0)1223 420305

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

**Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**Magyarország**

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

**Malta**

Amgen B.V.

The Netherlands

Tel: +31 (0)76 5732500

**Nederland**

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB

Tel: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220550

**România**

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

**Italia**

Amgen S.r.l.  
Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ.: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

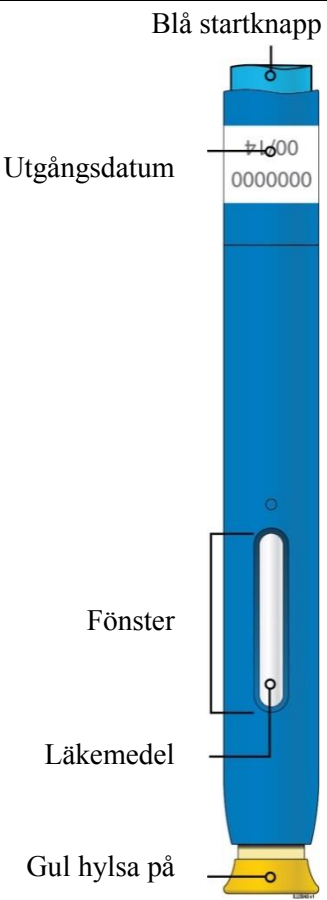
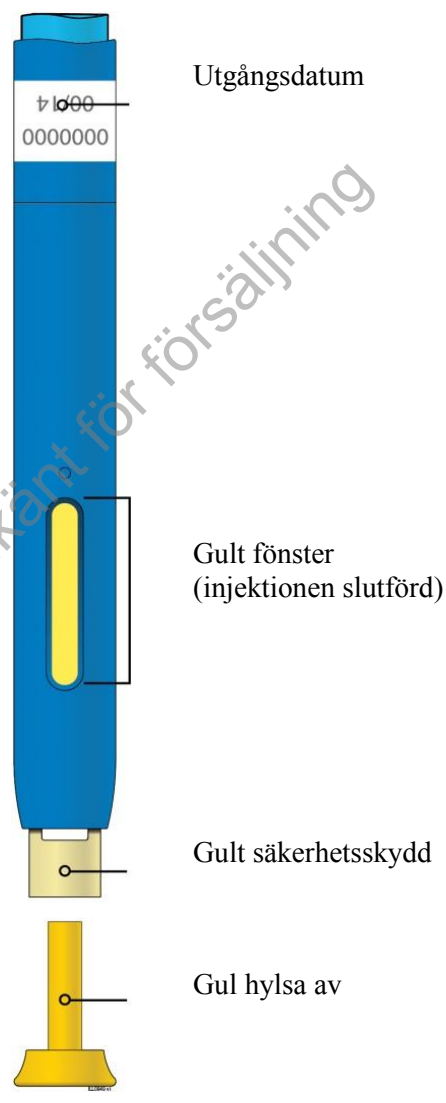
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bruksanvisning:  
 SOLYMBIC SureClick förfylld injektionspenna för engångsbruk  
 För subkutan användning

### Illustration av de olika delarna

| Före användning                                                                                                                                                                  | Efter användning                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Blå startknapp</p> <p>Utgångsdatum</p> <p>Fönster</p> <p>Läkemedel</p> <p>Gul hylsa på</p> |  <p>Utgångsdatum</p> <p>Gult fönster<br/>(injektionen slutförd)</p> <p>Gult säkerhetsskydd</p> <p>Gul hylsa av</p> |
| <p><b>Viktigt!</b> Nålen är inuti</p>                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                       |

## Viktigt

Läs följande viktiga information innan du använder en SOLYMBIC förfylld injektionspenna:

### Användning av SOLYMBIC förfyllda injektionspennor

- Det är viktigt att du inte försöker ge dig själv en injektion såvida inte du eller din vårdare inte har fått anvisningar.
- Använd **inte** SOLYMBIC förfylld injektionspenna om den har tappats på en hård yta. Injektionspennan kan ha skadats även om du inte kan se några sprickor. Använd en ny SOLYMBIC förfylld injektionspenna.
- Nålhylsan på SOLYMBIC förfylld injektionspenna är tillverkad av torrt naturgummi, en typ av latex. Berätta för hälso- och sjukvårdspersonalen om du är allergisk mot latex.

## Steg 1: Förbered

**A.** Ta fram en SOLYMBIC förfylld injektionspenna från förpackningen.

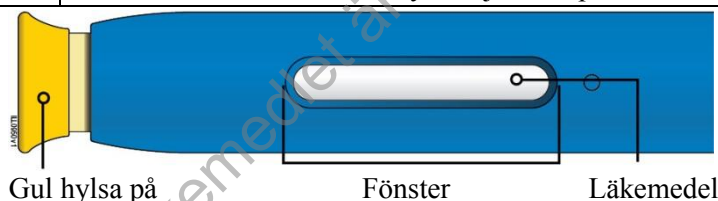
Lyft försiktigt upp den förfyllda injektionspennan rakt upp från lådan.

Ställ tillbaka originalförpackningen med oanvända injektionspennor i kylan.

Låt den förfyllda injektionspennan ligga i rumstemperatur i **15 till 30** minuter innan du injicerar för att injektionen ska bli behagligare.

- Lägg **inte** tillbaka den förfyllda injektionspennan i kylskåpet när den har antagit rumstemperatur.
- Försök **inte** värma den förfyllda injektionspennan med hjälp av någon värmekälla som varmt vatten eller mikrovågsugn.
- Skaka **inte** den förfyllda injektionspennan.
- Ta **inte** av den gula hylsan från den förfyllda injektionspennan ännu.

**B.** Kontrollera SOLYMBIC förfylld injektionspenna.



Kontrollera att läkemedlet i fönstret är klart och färglöst till något gulaktigt.

- Använd **inte** den förfyllda injektionspennan om:
  - Läkemedlet är grumligt eller missfärgat eller innehåller flakor eller partiklar.
  - Någon del av pennan verkar vara sprucken eller skadad.
  - Den förfyllda injektionspennan har tappats på en hård yta.
  - Den gula hylsan saknas eller inte sitter på ordentligt.
  - Utgångsdatumet på etiketten har passerat.

I samtliga fall ska en ny injektionspenna användas.

|           |                                                      |
|-----------|------------------------------------------------------|
| <b>C.</b> | Samla ihop allt material du behöver för injektionen. |
|-----------|------------------------------------------------------|

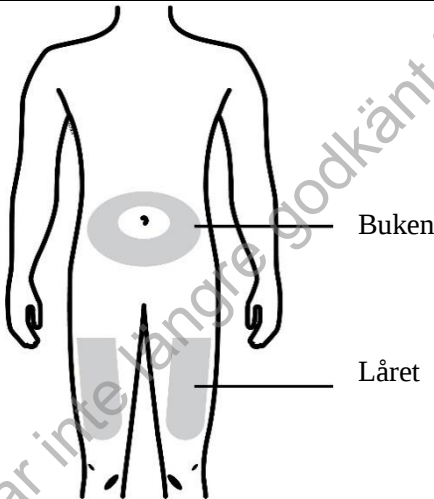
Tvätta händerna noga med tvål och vatten.  
Lägg en ny, förfylld injektionspenna på en ren och väl belyst arbetsyta.

Du behöver även följande föremål, vilka inte ingår i förpackningen:

- Alkoholservetter
- Bomullstuss eller kompress
- Plåster
- Avfallsbehållare för vassa föremål



|           |                                    |
|-----------|------------------------------------|
| <b>D.</b> | Välj och tvätta injektionsstället. |
|-----------|------------------------------------|



**Du kan använda:**

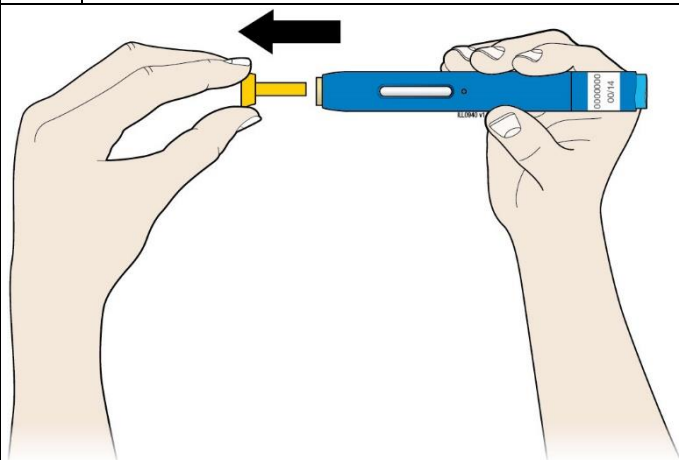
- Låret
- Buken, förutom i en cirkel om 5 centimeter närmast naveln

Torka av injektionsstället med en alkoholservett. Låt huden torka.

- Vidrör **inte** detta område igen innan du injicerar.
- Om du vill använda samma injektionsställe ska du se till att det inte är exakt samma ställe som vid den förra injektionen.
  - Injicera **inte** i områden som ömmar, har blåmärken, är röda eller är hårda. Undvik att injicera i områden med ärr eller bristningar.
- Om du har psoriasis ska du undvika att injicera direkt i svullna, tjocka, röda eller fjällande hudområden eller -skador.

## Steg 2: Gör dig klar

**E.** Dra den gula hylsan rakt av när du är klar att injicera.

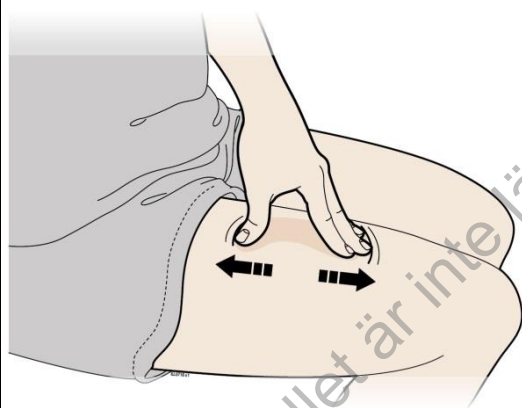


Det är normalt att se en droppe läkemedel på nålspetsen eller det gula säkerhetsskyddet.

- Vrid eller böj **inte** den gula hylsan.
- Sätt **inte** tillbaka den gula hylsan på den förfyllda injektionspennan.
- Ta **inte** av den gula hylsan från den förfyllda injektionspennan förrän du är klar att injicera.

**F.** Sträck ut eller nyp ihop området för injektionsstället för att få en spänd yta.

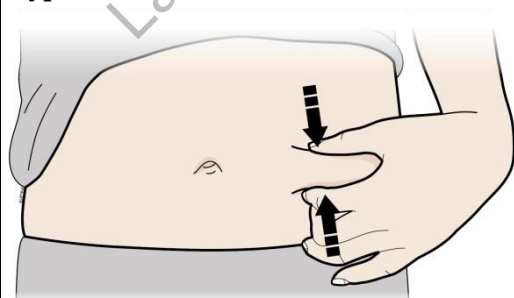
### Sträckmetoden



Sträck bestämt ut huden genom att föra tummen och fingrarna åt motsatt håll för att skapa ett spänt område på ungefär **5 cm**.

**ELLER**

### Nypmetoden

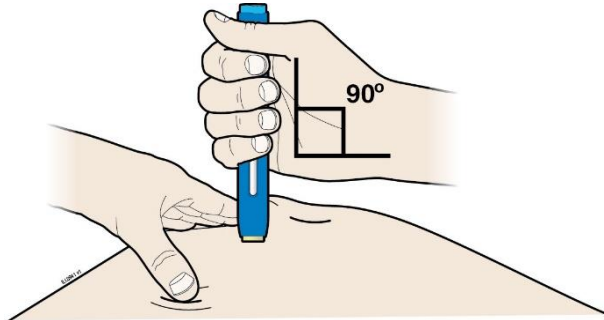


Nyp med ett fast grepp mellan tummen och fingrarna ihop huden så att ett område på ungefär **5 cm** bildas.

**Viktigt!** Håll huden utsträckt eller ihopnypt tills injektionen är klar.

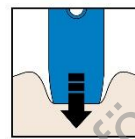
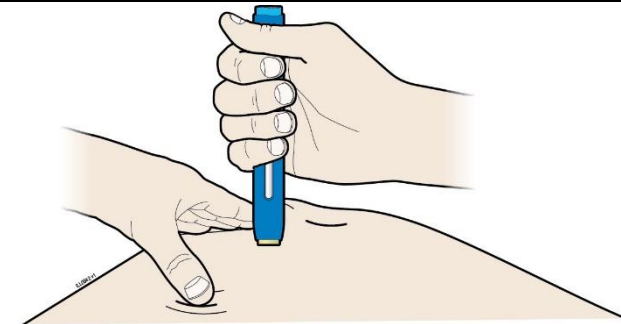
### Steg 3: Injicera

- G.** Fortsatt att hålla huden sträckt eller ihopnypt. **Sätt** den förfyllda injektionspennan mot huden med 90 graders vinkel. Den gula hylsan ska vara avtagen.



**Viktigt!** Rör inte den blå startknappen ännu.

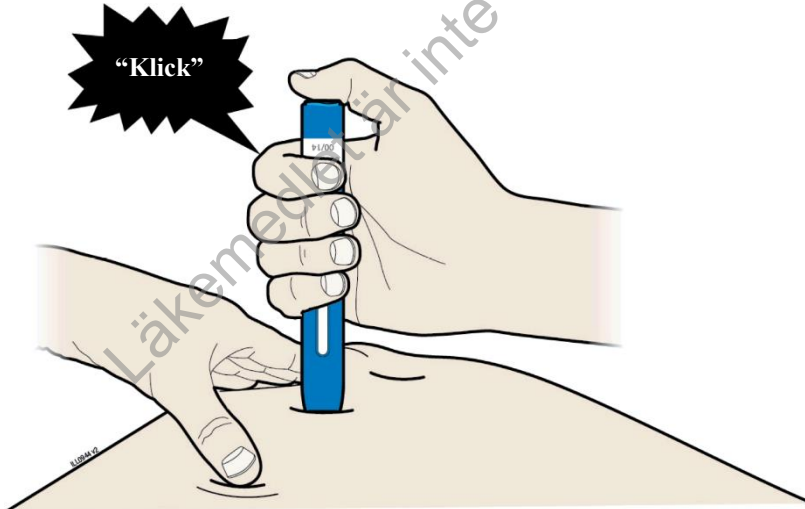
- H.** **Tryck** bestämt ned den förfyllda injektionspennan mot huden tills det tar stopp.



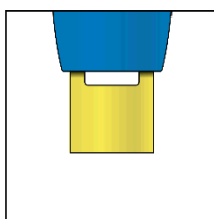
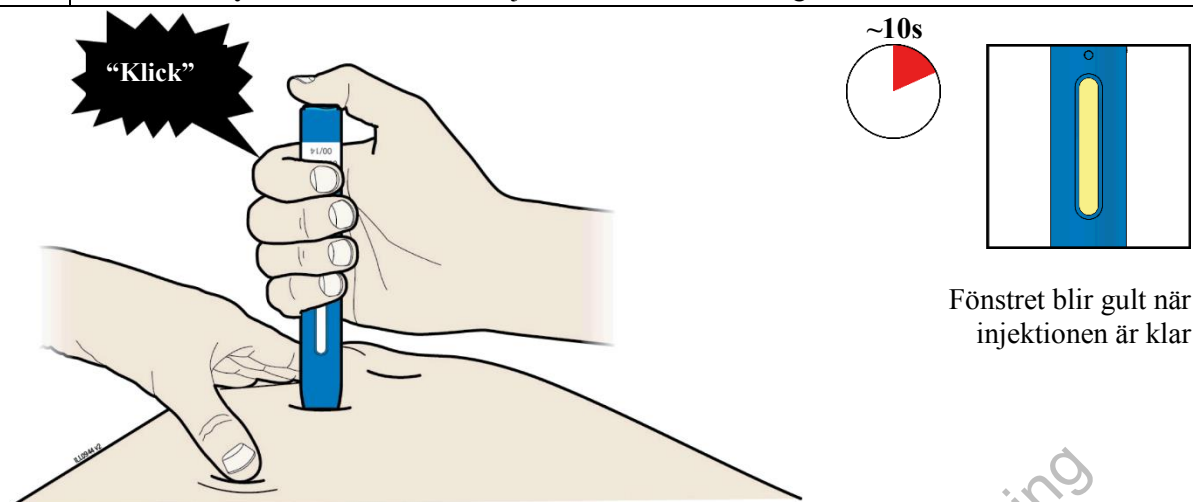
Tryck ned

**Viktigt!** Du ska trycka hela vägen ned, men rör inte den blå startknappen förrän du är klar att injicera.

- I.** **Tryck** på den blå startknappen när du är klar att injicera.



**J.** Fortsätt att **trycka** ned mot huden. Injektionen kan ta omkring 10 sekunder.

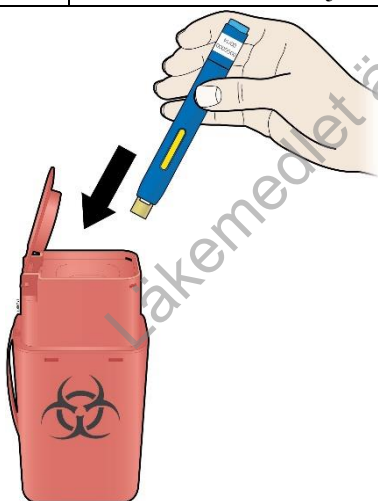


**OBS!** När du lyfter bort injektionspennan från huden kommer nålen att täckas automatiskt.

**Viktigt!** Om fönstret inte är gult när du lyfter bort injektionspennan eller om det ser ut som om läkemedlet fortfarande injiceras betyder det att du inte har fått en fullständig dos. Kontakta i så fall läkare omedelbart.

#### Steg 4: Slutför

**K.** Kasta den använda injektionspennan och gula hylsan.



- Placera omedelbart den använda injektionspennan och nålhylsan i en avfallsbehållare för vassa föremål när du är klar. Släng **inte** injektionspennan bland hushållsavfallet.
- Tala med läkare eller apotekspersonal om hur avfallet ska tas om hand. Det kan finnas lokala riktlinjer för detta.
- Återanvänd **inte** den förfyllda injektionspennan.
- Återvinn **inte** injektionspennan eller avfallsbehållaren och kasta dem inte i hushållsavfallet.

**Viktigt:** Förvara alltid avfallsbehållaren för vassa föremål utom syn- och räckhåll för barn.

|                                                                                                                                                               |                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>L.</b>                                                                                                                                                     | Undersök injektionsstället. |
| Om det blöder kan du trycka en bomullstuss eller kompress mot injektionsstället. Gnugga <b>inte</b> mot injektionsstället. Sätt på ett plåster om det behövs. |                             |

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning