

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Yuflyma 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Yuflyma 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Yuflyma 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

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

Yuflyma 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

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

Adalimumab är en rekombinant human monoklonal antikropp framställd i äggstocksceller från kinesisk hamster.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion)

Klar till något opaliserande, färglös till svagt brun vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

Yuflyma i kombination med metotrexat är indicerat för:

- behandling av måttlig till svår, aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter när andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel, inklusive metotrexat, inte haft tillräcklig effekt.
- behandling av svår, aktiv och progredierande reumatoid artrit hos vuxna som inte tidigare behandlats med metotrexat.

Yuflyma kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

Adalimumab har visats minska progressionstakten för ledskada mätt med slätröntgen och förbättra den fysiska funktionen, när det ges i kombination med metotrexat.

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Yuflyma i kombination med metotrexat är indicerat för behandling av aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos patienter från 2 års ålder med otillräcklig respons på ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs). Yuflyma kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig (för effekt vid monoterapi se avsnitt 5.1). Adalimumab har inte studerats hos patienter yngre än 2 år.

Entesitrelaterad artrit

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

Axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit (AS)

Yuflyma är indicerat för behandling av vuxna med svår aktiv ankyloserande spondylit, när konventionell behandling inte haft tillräcklig effekt.

Axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS

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

Psoriasisartrit

Yuflyma är indicerat för behandling av aktiv och progredierande psoriasisartrit hos vuxna, när andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel inte haft tillräcklig effekt.

Adalimumab har visats minska progressionshastigheten av perifer leddskada mätt med slätröntgen hos patienter med polyartikulära symmetriska undertyper av sjukdomen (se avsnitt 5.1) samt förbättra den fysiska funktionen.

Psoriasis

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

Pediatrisk plackpsoriasis

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

Yuflyma är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv hidradenitis suppurativa (HS) (acne inversa) hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med otillräcklig respons på konventionell systemisk HS-behandling (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Crohns sjukdom

Yuflyma är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom hos vuxna patienter som inte har svarat, trots en fullständig och adekvat behandling med en kortikosteroid och/eller ett immunsuppressivt medel, eller som är intoleranta mot eller har medicinska kontraindikationer för sådana behandlingar.

Pediatrik Crohns sjukdom

Yuflyma är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom hos pediatrika patienter (från 6 års ålder) som svarat otillräckligt på konventionell behandling, inklusive primär nutritionsbehandling och en kortikosteroid och/eller en immunmodulator, eller som är intoleranta mot eller har kontraindikationer för sådana behandlingar.

Ulcerös kolit

Yuflyma är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv ulcerös kolit hos vuxna patienter som inte har svarat tillräckligt på konventionell behandling, inklusive kortikosteroider och 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA), eller som är intoleranta mot eller har medicinska kontraindikationer för sådana behandlingar.

Pediatrika patienter med ulcerös kolit

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

Uveit

Yuflyma är indicerat för behandling av icke-infektiös intermediär uveit, bakre uveit och panuveit hos vuxna patienter med otillräcklig respons på kortikosteroider, hos patienter där man behöver vara återhållsam med kortikosteroidbehandling eller när kortikosteroidbehandling är olämplig.

Pediatrik uveit

Yuflyma är indicerat för behandling av pediatrik kronisk icke-infektiös främre uveit hos barn från 2 års ålder som inte har svarat tillräckligt på eller som är intoleranta mot konventionell behandling, eller när konventionell behandling är olämplig.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Yuflyma ska inledas och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av diagnos och behandling av tillstånd för vilka Yuflyma är indicerat. Oftalmologer rekommenderas att rådgöra med lämplig specialist innan behandling med Yuflyma påbörjas (se avsnitt 4.4). Patienter som behandlas med Yuflyma ska ges ett särskilt patientkort.

Efter korrekt utbildning i injektionsteknik kan patienterna själva injicera Yuflyma, om deras läkare anser att det är lämpligt och med medicinsk uppföljning vid behov.

Under behandling med Yuflyma ska andra samtidiga behandlingar (t.ex. kortikosteroider och/eller immunmodulerande medel) optimeras.

Dosering

Reumatoid artrit

Rekommenderad dos av Yuflyma 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 Yuflyma.

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

Vid monoterapi kan vissa patienter, som upplever en minskad respons på Yuflyma 40 mg varannan vecka, ha nytta av en ökning av dosen till 40 mg adalimumab varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Tillgängliga data tyder på att den kliniska responsen vanligtvis uppnås inom 12 veckors behandling. Fortsatt behandling ska omprövas, om patienten inte har svarat inom denna tidsperiod.

Behandlingsavbrott

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

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

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

Rekommenderad dos av Yuflyma för patienter med ankyloserande spondylit, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS och för patienter med psoriasisartrit är 40 mg adalimumab varannan vecka, administrerat som en singeldos via subkutan injektion.

Tillgängliga data tyder på att den kliniska responsen vanligtvis uppnås inom 12 veckors behandling. Fortsatt behandling ska omprövas, om patienten inte har svarat inom denna tidsperiod.

Psoriasis

Rekommenderad dos av Yuflyma för vuxna patienter är en initial dos på 80 mg subkutan, följt av 40 mg subkutan som ges varannan vecka med början en vecka efter den initiala dosen.

Fortsatt behandling efter 16 veckor ska noggrant omprövas, om patienten inte har svarat inom denna tidsperiod.

Efter 16 veckor kan patienter med otillräcklig respons på Yuflyma 40 mg varannan vecka ha nytta av en ökning av dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. Nyttan och riskerna med fortsatt behandling med 40 mg en gång i veckan eller 80 mg varannan vecka ska noggrant omprövas hos patienter med otillräcklig respons efter dosökning (se avsnitt 5.1). Om adekvat respons uppnås med 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka, kan dosen därefter minskas till 40 mg varannan vecka.

Hidradenitis suppurativa

Rekommenderad dosregim för Yuflyma för vuxna patienter med hidradenitis suppurativa (HS) är 160 mg

initialt vid dag 1 (ges som fyra 40 mg injektioner på en dag eller som två 40 mg injektioner per dag under två på varandra följande dagar), följt av 80 mg två veckor senare på dag 15 (ges som två 40 mg injektioner på en dag). Två veckor senare (dag 29) fortsatt med en dos på 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka (ges som två 40 mg injektioner på en dag). Behandling med antibiotika kan vid behov fortsätta under behandlingen med Yuflyma. Det rekommenderas att patienten dagligen använder en topikal antiseptisk lösning på sina HS-lesioner under behandling med Yuflyma.

Fortsatt behandling efter 12 veckor ska noggrant omprövas, om ingen förbättring ses hos patienten inom denna tidsperiod.

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

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

Crohns sjukdom

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

Efter induktionsbehandling är den rekommenderade dosen 40 mg varannan vecka via subkutan injektion. Alternativt, om en patient har slutat ta Yuflyma och tecken och symtom på sjukdom återkommer, kan Yuflyma återinsättas. Erfarenheten är begränsad från återinsättning efter mer än 8 veckor sedan föregående dos.

Under underhållsbehandling kan kortikosteroider trappas ned i enlighet med kliniska riktlinjer.

Vissa patienter som upplever en minskad respons på Yuflyma 40 mg varannan vecka, kan ha nytta av en ökning av dosen till 40 mg Yuflyma varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Vissa patienter som inte har svarat på behandlingen vid vecka 4, kan ha nytta av fortsatt underhållsbehandling till och med vecka 12. Fortsatt behandling ska noggrant omprövas, om patienten inte har svarat inom denna tidsperiod.

Ulcerös kolit

Rekommenderad induktionsdos av Yuflyma för vuxna patienter med måttlig till svår ulcerös kolit är 160 mg vid vecka 0 (ges som fyra 40 mg injektioner på en dag eller som två 40 mg injektioner per dag under två på varandra följande dagar) och 80 mg vid vecka 2 (ges som två 40 mg injektioner på en dag). Efter induktionsbehandling är den rekommenderade dosen 40 mg varannan vecka via subkutan injektion.

Under underhållsbehandling kan kortikosteroider trappas ned i enlighet med kliniska riktlinjer.

Vissa patienter som upplever en minskad respons på Yuflyma 40 mg varannan vecka, kan ha nytta av en ökning av dosen till 40 mg Yuflyma varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Tillgängliga data tyder på att klinisk respons vanligtvis uppnås inom 2–8 veckors behandling. Behandling med Yuflyma ska inte fortsätta, om patienten inte har svarat inom denna tidsperiod.

Uveit

Rekommenderad dos av Yuflyma för vuxna patienter med uveit är en initial dos på 80 mg, följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter den initiala dosen. Det finns begränsad erfarenhet av att påbörja behandling med enbart adalimumab. Behandling med Yuflyma kan inledas i kombination med kortikosteroider och/eller med andra icke-biologiska immunmodulerande medel. Samtidig behandling med kortikosteroider kan trappas ned i enlighet med klinisk praxis, med början två veckor efter påbörjad behandling med Yuflyma.

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

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs.

Nedsatt njur- och/eller leverfunktion

Adalimumab har inte studerats i dessa patientpopulationer. Inga dosrekommendationer kan ges.

Pediatrik population

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit från 2 års ålder

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

Tabell 1. Dos av Yuflyma för patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

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

Tillgängliga data tyder på att klinisk respons vanligtvis uppnås inom 12 veckors behandling. Fortsatt behandling ska noggrant omprövas, om patienten inte har svarat inom denna tidsperiod.

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

Entesitrelaterad artrit

Rekommenderad dos av Yuflyma för patienter med entesitrelaterad artrit från 6 års ålder baseras på kroppsvikt (tabell 2). Yuflyma administreras varannan vecka via subkutan injektion.

Tabell 2. Dos av Yuflyma för patienter med entesitrelaterad artrit

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

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

Pediatrik plackpsoriasis

Rekommenderad dos av Yuflyma för patienter med plackpsoriasis från 4 till 17 års ålder baseras på kroppsvikt (tabell 3). Yuflyma administreras via subkutan injektion.

Tabell 3. Dos av Yuflyma för pediatrika patienter med plackpsoriasis

Patientens vikt	Doseringsregim
15 kg till < 30 kg	Initial dos på 20 mg, följt av 20 mg varannan vecka med början en vecka efter den initiala dosen
≥ 30 kg	Initial dos på 40 mg, följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter den initiala dosen

Fortsatt behandling efter 16 veckor ska noggrant övervägas, om patienten inte har svarat inom denna tidsperiod.

Om förnyad behandling med adalimumab är indicerad, ska ovanstående riktlinjer för dos och behandlingstid följas.

Säkerheten för adalimumab hos pediatrika patienter med plackpsoriasis har utvärderats under i genomsnitt 13 månader.

Det finns ingen relevant användning av adalimumab för barn under 4 år för denna indikation.

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

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

Rekommenderad dos av Yuflyma är 80 mg vid vecka 0, följt av 40 mg varannan vecka med början vid vecka 1 via subkutan injektion.

Hos ungdomar med otillräcklig respons på Yuflyma 40 mg varannan vecka, kan en ökning av dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka övervägas.

Behandling med antibiotika kan vid behov fortsätta under behandling med Yuflyma. Det rekommenderas att patienten dagligen använder en topikal antiseptisk tvättlösning på sina HS-lesioner under behandling med Yuflyma.

Fortsatt behandling efter 12 veckor ska noggrant omprövas, om ingen förbättring ses hos patienten inom denna tidsperiod.

Om behandlingen avbryts kan Yuflyma återinsättas vid behov.

Nytan och risken med fortsatt långtidsbehandling ska utvärderas regelbundet (se data för vuxna i avsnitt 5.1)

Det finns ingen relevant användning av adalimumab för barn under 12 år för denna indikation.

Pediatrik Crohns sjukdom

Rekommenderad dos av Yuflyma för patienter med Crohns sjukdom från 6 till 17 års ålder baseras på kroppsvikt (tabell 4). Yuflyma administreras via subkutan injektion.

Tabell 4. Adalimumabdos för pediatrika patienter med Crohns sjukdom

Patientens vikt	Induktionsdos	Underhållsdos med start vecka 4
< 40 kg	• 40 mg vid vecka 0 och 20 mg vid vecka 2 Om det finns behov av ett snabbare behandlingssvar, kan följande dos användas (med medvetenhet om att risken för biverkningar kan vara högre vid användning av den högre induktionsdosen): • 80 mg vid vecka 0 och 40 mg vid vecka 2	20 mg varannan vecka
≥ 40 kg	• 80 mg vid vecka 0 och 40 mg vid vecka 2 Om det finns behov av ett snabbare behandlingssvar, kan följande dos användas (med medvetenhet om att risken för biverkningar kan vara högre vid användning av den högre induktionsdosen): • 160 mg vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2	40 mg varannan vecka

Patienter med otillräcklig respons kan ha nytta av en ökad dos:

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

Fortsatt behandling ska övervägas noga hos en patient utan respons vid vecka 12.

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

Pediatrika patienter med ulcerös kolit

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

Tabell 5. Yuflyma doseringen för pediatrika patienter med ulcerös kolit

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

	• 80 mg vecka 2 (givet som två 40 mg injektioner på en dag)	
--	---	--

* Pediatrika patienter som fyller 18 år medan de står på Yuflyma ska fortsätta med sin ordinerade underhållsdos.

Fortsatt behandling efter 8 veckor bör övervägas noggrant för patienter som inte visar tecken på svar inom denna tidsperiod.

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

Pediatrik uveit

Rekommenderad dos av Yuflyma för pediatrika patienter med uveit från 2 års ålder baseras på kroppsvikt (tabell 6). Yuflyma administreras via subkutan injektion.

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

Tabell 6. Dos av Yuflyma för pediatrika patienter med uveit	
Patientens vikt	Doseringsregim
< 30 kg	20 mg varannan vecka i kombination med metotrexat
≥ 30 kg	40 mg varannan vecka i kombination med metotrexat

När behandling med Yuflyma påbörjas kan en laddningsdos på 40 mg för patienter < 30 kg eller 80 mg för patienter ≥ 30 kg administreras en vecka innan underhållsbehandling påbörjas. Det finns inga tillgängliga kliniska data om användning av en laddningsdos av adalimumab hos barn < 6 år (se avsnitt 5.2).

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

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

Administreringssätt

Yuflyma administreras via subkutan injektion.

Fullständiga instruktioner för administrering finns i bipacksedeln.

Yuflyma finns tillgänglig i andra styrkor och förpackningstyper.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

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

Infektioner

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

Behandling med Yuflyma ska inte påbörjas hos patienter med aktiva infektioner, inklusive kroniska eller lokala infektioner, förrän infektionerna är under kontroll. Hos patienter som har exponerats för tuberkulos och patienter som har rest i områden med hög risk för tuberkulos eller endemiska mykoser, såsom histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos, ska risk och nytta med behandling med Yuflyma övervägas innan behandling påbörjas (se *Andra opportunistiska infektioner*).

Patienter som utvecklar en ny infektion under behandling med Yuflyma ska övervakas noggrant och genomgå en fullständig diagnostisk utvärdering. Administrering av Yuflyma ska avbrytas om en patient utvecklar en ny allvarlig infektion eller sepsis och lämplig antimikrobiell eller antimykotisk behandling ska sättas in tills infektionen är under kontroll. Läkare ska iaktta försiktighet när behandling med Yuflyma övervägs till patienter med återkommande infektioner i anamnesen eller med underliggande tillstånd som kan medföra ökad infektionskänslighet, inklusive samtidig användning av immunsuppressiva läkemedel.

Allvarliga infektioner

Allvarliga infektioner, inklusive sepsis, på grund av bakteriella och mykobakteriella infektioner, invasiva svamp-, parasit- och virusinfektioner samt andra opportunistiska infektioner såsom listerios, legionellos och pneumocystis har rapporterats hos patienter som får adalimumab.

Andra allvarliga infektioner som observerats i kliniska prövningar är lunginflammation, pyelonefrit, septisk artrit och septikemi. Sjukhusinläggning eller dödlig utgång förknippad med infektioner har rapporterats.

Tuberkulos

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

Innan behandling med Yuflyma påbörjas måste alla patienter utvärderas för både aktiv och inaktiv ("latent") tuberkulosinfektion. Denna utvärdering ska omfatta en detaljerad medicinsk bedömning av patientens anamnes på tuberkulos eller eventuell tidigare exponering för personer med aktiv tuberkulos och tidigare och/eller pågående immunsuppressiv behandling. Lämpliga screeningtester (t.ex. tuberkulinhudtest och lungröntgen) ska utföras på alla patienter (lokala rekommendationer kan gälla). Det rekommenderas att genomförandet och resultaten av dessa tester registreras på patientkortet. Förskrivare påminns om risken för falskt negativa tuberkulintestresultat, särskilt hos patienter som är svårt sjuka eller immunsupprimerade.

Om aktiv tuberkulos diagnostiseras får behandling med Yuflyma inte påbörjas (se avsnitt 4.3).

I alla situationer som beskrivs nedan ska nytta/risk-förhållandet för behandlingen noggrant övervägas.

Om latent tuberkulos misstänks ska en läkare med erfarenhet av behandling av tuberkulos konsulteras.

Om latent tuberkulos diagnostiseras, måste lämplig behandling med anti-tuberkulosprofylax initieras innan behandling med Yuflyma påbörjas, och i enlighet med lokala rekommendationer.

Behandling med anti-tuberkulosprofylax ska också övervägas innan behandling med Yuflyma påbörjas hos patienter med flera eller signifikanta riskfaktorer för tuberkulos, trots ett negativt test för tuberkulos, och hos patienter med anamnes på latent eller aktiv tuberkulos hos vilka en adekvat behandlingskur inte kan bekräftas.

Trots profylaktisk behandling mot tuberkulos har fall av reaktiverad tuberkulos förekommit hos patienter som behandlats med adalimumab. Vissa patienter som framgångsrikt har behandlats för aktiv tuberkulos har utvecklat tuberkulos igen under behandling med adalimumab.

Patienter ska instrueras att söka medicinsk rådgivning om tecken/symtom som tyder på en tuberkulosinfektion (t.ex. ihållande hosta, avmagring/viktninskning, lätt feber, håglöshet) inträffar under eller efter behandling med Yuflyma.

Andra opportunistiska infektioner

Opportunistiska infektioner, inklusive invasiva svampinfektioner, har observerats hos patienter som får adalimumab. Dessa infektioner har inte konsekvent identifierats hos patienter som tar TNF-antagonister och detta har resulterat i förseningar av lämplig behandling, vilket ibland haft dödlig utgång.

Hos patienter som utvecklar tecken och symtom såsom feber, sjukdomskänsla, viktninskning, svettningar, hosta, dyspné och/eller lunginfiltrat eller annan allvarlig systemisk sjukdom, med eller utan samtidig chock, ska en invasiv svampinfektion misstänkas och administreringen av Yuflyma omedelbart avbrytas. Diagnos och administrering av empirisk antimykotisk behandling till dessa patienter ska ske i samråd med en läkare med expertis inom vård av patienter med invasiva svampinfektioner.

Reaktivering av hepatit B-virus

Reaktivering av hepatit B har förekommit hos patienter som är kroniska bärare av detta virus (dvs. ytantigenpositiva) och som får en TNF-antagonist inklusive adalimumab. Vissa fall har haft dödlig utgång. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Yuflyma påbörjas. För patienter som testar positivt för hepatit B-infektion rekommenderas konsultation med en läkare med expertis inom behandling av hepatit B.

Bärare av HBV som behöver behandling med Yuflyma ska övervakas noggrant för tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och i flera månader efter avslutad behandling. Adekvata data saknas från behandling av patienter som är bärare av HBV och som i samband med behandling med TNF-antagonister fått antiviral behandling, för att förhindra HBV-reaktivering. Hos patienter som utvecklar HBV-reaktivering, ska behandling med Yuflyma avbrytas och effektiv antiviral behandling med lämplig understödande behandling sättas in.

Neurologiska händelser

TNF-antagonister inklusive adalimumab har i sällsynta fall förknippats med nydebuterade eller förvärrade kliniska symtom och/eller radiografiska belägg för demyeliniserande sjukdom i centrala nervsystemet, inklusive multipel skleros och optisk neurit, samt perifer demyeliniserande sjukdom, inklusive Guillain-

Barrés syndrom. Förskrivare ska iaktta försiktighet när de överväger att använda Yuflyma till patienter med tidigare existerande eller nyligen debuterad demyeliniserande sjukdom i centrala eller perifera nervsystemet. Utsättning av Yuflyma ska övervägas om någon av dessa sjukdomar utvecklas. Det finns ett känt samband mellan intermediär uveit och centrala demyeliniserande sjukdomar. Neurologisk utvärdering ska utföras hos patienter med icke-infektiös intermediär uveit, innan behandling med Yuflyma påbörjas och regelbundet under behandlingen, för att bedöma om det finns några tidigare existerande eller nydebuterade centrala demyeliniserande sjukdomar.

Allergiska reaktioner

Allvarliga allergiska reaktioner förknippade med adalimumab var sällsynta under kliniska prövningar. Icke-allvarliga allergiska reaktioner förknippade med adalimumab var ovanliga under kliniska prövningar. Rapporter om allvarliga allergiska reaktioner inklusive anafylaxi har erhållits efter administrering av adalimumab. Om en anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig allergisk reaktion inträffar, ska administreringen av Yuflyma avbrytas omedelbart och lämplig behandling sättas in.

Immunsuppression

I en studie med 64 patienter med reumatoid artrit som behandlades med adalimumab, sågs inga tecken på minskad fördröjd överkänslighet, sänkta immunglobulinnivåer eller förändringar i antalet effektor T-, B- och NK-celler, monocyter/makrofager och neutrofiler.

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

I de kontrollerade delarna av kliniska prövningar med TNF-antagonister har fler fall av maligniteter, inklusive lymfom, observerats hos patienter som fått en TNF-antagonist jämfört med kontrollpatienter. Förekomsten var dock sällsynt. Efter godkännande för försäljning har fall av leukemi rapporterats hos patienter som behandlats med en TNF-antagonist. Det finns en ökad bakgrundsrisk för lymfom och leukemi hos patienter med reumatoid artrit med långvarig, högaktiv, inflammatorisk sjukdom, vilket komplicerar riskuppskattningen. Med nuvarande kunskap kan en möjlig risk för utveckling av lymfom, leukemi och andra maligniteter hos patienter som behandlas med en TNF-antagonist inte uteslutas.

Maligniteter, vissa med dödlig utgång, har rapporterats hos barn, ungdomar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlats med TNF-antagonister (initiering av behandling $\leq$ 18 års ålder), inklusive adalimumab efter marknadsintroduktion. Ungefär hälften av fallen var lymfom. De andra fallen representerade en rad olika maligniteter och omfattade sällsynta maligniteter som vanligtvis förknippas med immunsuppression. En risk för utveckling av maligniteter hos barn och ungdomar som behandlas med TNF-antagonister kan inte uteslutas.

Sällsynta fall av hepatosplenärt T-cellslymfom har efter marknadsintroduktionen identifierats hos patienter som behandlats med adalimumab. Denna sällsynta typ av T-cellslymfom har ett mycket aggressivt sjukdomsförlopp och är vanligtvis dödlig. Vissa av dessa hepatosplenära T-cellslymfom med adalimumab har förekommit hos unga vuxna patienter som samtidigt behandlats med azatioprin eller 6-merkaptopurin för inflammatorisk tarmsjukdom. Den potentiella risken med kombinationen av azatioprin eller 6-merkaptopurin och Yuflyma ska noggrant övervägas. En risk för utveckling av hepatosplenärt T-cellslymfom hos patienter som behandlas med Yuflyma kan inte uteslutas (se avsnitt 4.8).

Inga studier har utförts som inkluderar patienter med malignitet i anamnesen eller hos vilka behandling med adalimumab fortsatt efter utveckling av malignitet. Därför ska ytterligare försiktighet iakttas vid övervägande av behandling med Yuflyma för dessa patienter (se avsnitt 4.8).

Alla patienter, särskilt patienter med anamnes på omfattande immunsuppressiv behandling eller psoriasispatienter med anamnes på PUVA-behandling, ska undersökas för förekomst av icke-melanom

hudcancer före och under behandling med Yuflyma. Melanom och Merkelcellskarcinom har också rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonister inklusive adalimumab (se avsnitt 4.8).

I en explorativ klinisk prövning som utvärderade användningen av en annan TNF-antagonist, infliximab, hos patienter med måttlig till svår kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL), rapporterades fler maligniteter, huvudsakligen i lungan eller huvud och hals, hos infliximab-behandlade patienter jämfört med kontrollpatienter. Alla patienter hade anamnes på att vara storökare. Därför bör försiktighet iaktas vid användning av någon TNF-antagonist till KOL-patienter, liksom till patienter med ökad risk för malignitet orsakad av storökning.

Med aktuella data är det inte känt om behandling med adalimumab påverkar risken för utveckling av dysplasi eller koloncancer. Alla patienter med ulcerös kolit som löper ökad risk för dysplasi eller kolonkarcinom (till exempel patienter med långvarig ulcerös kolit eller primär skleroserande kolangit) eller som tidigare haft dysplasi eller kolonkarcinom bör undersökas regelbundet med avseende på dysplasi före behandling och under hela sjukdomsförloppet. Denna undersökning bör omfatta koloskopi och biopsier enligt lokala rekommendationer.

Hematologiska reaktioner

Sällsynta rapporter om pancytopeni, inklusive aplastisk anemi, har rapporterats med TNF-antagonister. Hematologiska biverkningar, inklusive medicinskt signifikant cytopeni (t.ex. trombocytopeni, leukopeni) har rapporterats med adalimumab. Alla patienter ska uppmanas att omedelbart uppsöka läkare om de utvecklar tecken och symtom som tyder på blod dyskrasier (t.ex. ihållande feber, blåmärken, blödning, blekhet) under behandling med Yuflyma. Utsättande av Yuflyma-behandling bör övervägas hos patienter med bekräftade signifikanta hematologiska avvikelser.

Vaccinationer

Liknande antikroppssvar som mot standardtyperna av det 23-valenta pneumokockvaccinet och trivalenta influensavirusvaccinet observerades i en studie hos 226 vuxna patienter med reumatoid artrit som behandlades med adalimumab eller placebo. Inga data finns tillgängliga om sekundär överföring av infektion av levande vacciner hos patienter som får adalimumab.

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

Patienter som behandlas med Yuflyma kan få samtidiga vaccinationer, med undantag för levande vacciner. Administrering av levande vacciner (t.ex. BCG-vaccin) till spädbarn som exponerats för adalimumab i livmodern rekommenderas inte under 5 månader efter moderns sista adalimumabinjektion under graviditeten.

Kronisk hjärtsvikt

I en klinisk prövning med en annan TNF-antagonist har förvärrad kronisk hjärtsvikt och ökad mortalitet på grund av kronisk hjärtsvikt observerats. Fall av förvärrad kronisk hjärtsvikt har också rapporterats hos patienter som får adalimumab. Yuflyma ska användas med försiktighet hos patienter med lindrig hjärtsvikt (NYHA klass I/II). Yuflyma är kontraindicerat vid måttlig till svår hjärtsvikt (se avsnitt 4.3). Behandling med Yuflyma måste avbrytas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade symtom på kronisk hjärtsvikt.

Autoimmuna processer

Behandling med Yuflyma kan resultera i att autoimmuna antikroppar bildas. Inverkan av

långtidsbehandling med adalimumab på utvecklingen av autoimmuna sjukdomar är okänd. Om en patient utvecklar symtom som tyder på lupusliknande syndrom efter behandling med Yuflyma och är positiv för antikroppar mot dubbelsträngat DNA, ska fortsatt behandling med Yuflyma inte ges (se avsnitt 4.8).

Samtidig administrering av biologiska DMARDs eller TNF-antagonister

Allvarliga infektioner sågs i kliniska studier med samtidig användning av anakinra och en annan TNF-antagonist, etanercept, utan någon ytterligare klinisk fördel jämfört med enbart etanercept. På grund av biverkningsbilden som observerats vid kombinationsbehandling med etanercept och anakinra, kan liknande toxiciteter också uppstå vid kombination med anakinra och andra TNF-antagonister. Kombinationen av adalimumab och anakinra rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av adalimumab och andra biologiska DMARD:er (t.ex. anakinra och abatacept) 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 avseende säkerhet vid kirurgiska ingrepp hos patienter som behandlas med adalimumab. Den långa halveringstiden för adalimumab ska beaktas om ett kirurgiskt ingrepp planeras. En patient som behöver opereras under behandling med Yuflyma ska övervakas noggrant med avseende på infektioner och lämpliga åtgärder ska vidtas. Det finns begränsad erfarenhet avseende säkerhet hos patienter som genomgår artroplastik under pågående adalimumab-behandling.

Tunntarmsobstruktion

Uteblivet svar på behandling av Crohns sjukdom kan indikera närvaro av fast fibrotisk striktur som kan kräva kirurgisk behandling. Tillgängliga data tyder på att adalimumab inte förvärrar eller orsakar strikturer.

Äldre

Frekvensen av allvarliga infektioner hos adalimumab-behandlade personer över 65 år (3,7 %) var högre än hos patienter under 65 år (1,5 %). Några av infektionerna hade dödlig utgång. Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt infektionsrisken vid behandling av äldre.

Pediatrik population

Se Vaccinationer ovan.

Natriuminnehåll

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Adalimumab i monoterapi och i kombination med metotrexat har studerats hos patienter med reumatoid artrit, polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och psoriasisartrit. Antikroppsbildningen var lägre när adalimumab gavs tillsammans med metotrexat jämfört med användning som 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 adalimumab och anakinra rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 ”Samtidig administrering av biologiska DMARD:er eller TNF-antagonister”).

Kombinationen av adalimumab och abatacept rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 ”Samtidig administrering av biologiska DMARD:er eller TNF-antagonister”).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska överväga att använda adekvat preventivmetod för att förhindra graviditet och fortsätta att använda detta i minst fem månader efter den sista behandlingen med Yuflyma.

Graviditet

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

I ett prospektivt kohortregister inkluderades 257 kvinnor med reumatoid artrit (RA) eller Crohns sjukdom (Crohns) som behandlades med adalimumab åtminstone under den första trimestern och 120 kvinnor med RA eller Crohns som inte behandlades med adalimumab. Det primära resultatmåttet var prevalensen av större medfödda missbildningar. Frekvensen graviditeter som ledde till minst ett levande fött spädbarn med en större missbildning var 6/69 (8,7 %) hos kvinnorna med RA som behandlades med adalimumab och 5/74 (6,8 %) hos kvinnorna med obehandlad RA (ojusterad oddskvot 1,31, 95 % KI 0,38-4,52) och 16/152 (10,5 %) hos de kvinnor med Crohns som behandlades med adalimumab och 3/32 (9,4 %) av kvinnorna med obehandlad Crohns (ojusterad oddskvot 1,14, 95 % KI 0,31-4,16). Justerad oddskvot (med hänsyn till skillnader vid baslinjen) var 1,10 (95% KI 0,45-2,73) med RA och Crohns kombinerat. Det fanns inga distinkta skillnader mellan kvinnor som behandlades med adalimumab och obehandlade kvinnor för de sekundära resultatmåttan spontana aborter, smärre missbildningar, för tidig förlossning, födelsestorlek och allvarliga eller opportunistiska infektioner och inga dödfödselar eller maligniteter rapporterades. Tolkningen av data kan påverkas på grund av studiens metodologiska begränsningar, inklusive liten gruppstorlek och icke-randomiserad design.

I en utvecklingstoxicitetsstudie på apor sågs inga tecken på maternell toxicitet, embryotoxicitet eller teratogenicitet. Prekliniska data avseende toxicitet efter födseln för adalimumab saknas (se avsnitt 5.3).

På grund av dess hämning av TNF α kan adalimumab som administreras under graviditet påverka det normala immunsvaret hos det nyfödda barnet. Adalimumab ska endast användas under graviditet om det finns ett uttalat behov.

Adalimumab kan överföras via placenta till serum hos nyfödda barn som fötts av kvinnor som behandlats med adalimumab under graviditet. Följaktligen kan dessa spädbarn löpa ökad risk för infektion. Administrering av levande vacciner (t.ex. BCG-vaccin) till spädbarn som exponerats för adalimumab i livmodern rekommenderas inte under 5 månader efter moderns sista adalimumabinjektion under graviditeten.

Amning

Begränsad information från publicerad litteratur tyder på att adalimumab utsöndras i bröstmjolk vid

mycket låga koncentrationer. Koncentrationerna av adalimumab i bröstmjolk var 0,1 % till 1 % av moderns serumnivå. Vid peroral administrering genomgår immunglobulin G-proteiner proteolys i magtarmkanalen och har dålig biotillgänglighet. Inga effekter förväntas på ammade nyfödda/spädbarn. Följaktligen kan Yuflyma användas under amning.

Fertilitet

Prekliniska data om fertilitetseffekter av adalimumab finns inte tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yuflyma har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel och nedsatt syn kan uppträda efter administrering av Yuflyma (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Adalimumab studerades hos 9 506 patienter i pivotala kontrollerade och öppna studier i upp till 60 månader eller mer. Dessa studier omfattade patienter med reumatoid artrit med kortvarig och långvarig sjukdom, juvenil idiopatisk artrit (polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit) såväl som patienter med axial spondylartrit (ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS), psoriasisartrit, Crohns sjukdom, ulcerös kolit, psoriasis, hidradenitis suppurativa och uveit. De pivotala kontrollerade studierna omfattade 6 089 patienter som fick adalimumab och 3 801 patienter som fick placebo eller en aktiv komparator under den kontrollerade perioden.

Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar under den dubbelblinda, kontrollerade delen av de pivotala studierna var 5,9 % för patienter som tog adalimumab och 5,4 % för kontrollbehandlade patienter.

De vanligaste rapporterade biverkningarna är infektioner (såsom nasofaryngit, övre luftvägsinfektion och bihåleinflammation), reaktioner vid injektionsstället (erytem, klåda, blödning, smärta eller svullnad), huvudvärk och muskuloskeletal smärta.

Allvarliga biverkningar har rapporterats för adalimumab. TNF-antagonister, såsom adalimumab, påverkar immunsystemet och deras användning kan påverka kroppens försvar mot infektion och cancer. Dödliga och livshotande infektioner (inklusive sepsis, opportunistiska infektioner och TBC), reaktivering av hepatit B-virus (HBV) och olika maligniteter (inklusive leukemi, lymfom och hepatosplenärt T-cellslymfom) har också rapporterats vid användning av adalimumab.

Allvarliga hematologiska, neurologiska och autoimmuna reaktioner har också rapporterats. Dessa omfattar sällsynta rapporter om pancytopeni, aplastisk anemi, centrala och perifera demyeliniserande händelser och rapporter om lupus, lupusrelaterade tillstånd och Stevens-Johnsons syndrom.

Pediatrik population

I allmänhet var biverkningarna hos pediatrika patienter likartade de som sågs hos vuxna patienter, både med avseende på frekvens och typ.

Lista över biverkningar i tabellform

Följande lista över biverkningar är baserad på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenhet efter

introduktion för försäljning och visas efter organsystemklass och frekvens i tabell 7 nedan: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna enligt fallande svårighetsgrad. Den högsta frekvensen som ses bland de olika indikationerna har inkluderats. En asterisk (*) visas i kolumnen för organsystemklass om ytterligare information finns på annan plats i avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8.

Tabell 7 Biverkningar

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Luftvägsinfektioner (inklusive nedre och övre luftvägsinfektion, pneumoni, sinuit, faryngit, nasofaryngit och herpesviruspneumoni)
	Vanliga	Systemiska infektioner (inklusive sepsis, candida och influensa), intestinala infektioner (inklusive viral gastroenterit), hud- och mjukdelsinfektioner (inklusive paronyki, cellulit, impetigo, nekrotiserande fasciit och herpes zoster), öroninfektioner, oral infektioner (inklusive herpes simplex, oral herpes och tandinfektioner), infektioner i fortplantningsorganen (inklusive vulvovaginal svampinfektion), urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit), svampinfektioner, ledinfektioner
	Mindre vanliga	Neurologiska infektioner (inklusive virusmeningit), opportunistiska infektioner och tuberkulos (inklusive koccidioidomykos, histoplasmos och infektion orsakad av mycobacterium avium-komplex), bakteriella infektioner, ögoninfektioner, divertikulit ¹⁾
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Vanliga	Hudcancer exklusive melanom (inklusive basalcellscancer och skivepitelcancer), benign neoplasm
	Mindre vanliga	Lymfom**, tumör i solida organ (inklusive bröstcancer, lungtumör och sköldkörteltumör), melanom**
	Sällsynta	Leukemi ¹⁾
	Ingen känd frekvens	Hepatosplenärt T-cellslymfom ¹⁾ , Merkelcellskarcinom (neuroendokrin tumör i huden) ¹⁾ , Kaposi sarkom
Blodet och lymfsystemet*	Mycket vanliga	Leukopeni (inklusive neutropeni och agranulocytos), Anemi

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
	Vanliga	Leukocytos, Trombocytopeni
	Mindre vanliga	Idiopatisk trombocytopen purpura
	Sällsynta	Pancytopeni
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighet, allergier (inklusive säsongsbunden allergi)
	Mindre vanliga	Sarkoidos ¹⁾ , vaskulit
	Sällsynta	Anafylaxi ¹⁾
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Förhöjda lipider
	Vanliga	Hypokalemi förhöjda urinsyror, avvikande natrium i blod, hypokalcemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering
Psykiska störningar	Vanliga	Humörförändringar (inklusive depression), ångest, Sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Parestesier (inklusive hypoestesi), migrän, nervrotskompression
	Mindre vanliga	Cerebrovaskulär händelse ¹⁾ , tremor, neuropati
	Sällsynta	Multipel skleros, demyeliniserande sjukdomar (t.ex. optisk neurit, Guillain-Barrés syndrom) ¹⁾
Ögon	Vanliga	Synnedstättning, konjunktivit, blefarit, ögonsvullnad
	Mindre vanliga	Diplopi
Öron och balansorgan	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Dövhet, tinnitus
Hjärtat	Vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Hjärtinfarkt ¹⁾ , arytmi, kronisk hjärtsvikt
	Sällsynta	Hjärtstillestånd
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni, rodnad, hematom
	Mindre vanliga	Aortaaneurysm, vaskulär arteriell ocklusion, tromboflebit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Astma, dyspné, hosta

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
	Mindre vanliga	Pulmonell emboism ¹⁾ , interstitiell lungsjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom, pneumonit, pleurautgjutning ¹⁾
	Sällsynta	Pulmonell fibros ¹⁾
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärta, illamående och kräkningar
	Vanliga	GI-blödning, Dyspepsi gastroesofagal reflux sjukdom, Sicca syndrom
	Mindre vanliga	Pankreatit, dysfagi, ansiktsödem
	Sällsynta	Tarmperforation ¹⁾
Lever och gallvägar*	Mycket vanliga	Förhöjda leverenzzymer
	Mindre vanliga	Kolecystit och kolelitis, leversteatos, förhöjt bilirubin
	Sällsynta	Hepatit reaktivering av hepatit B ¹⁾ , autoimmun hepatit ¹⁾
	Ingen känd frekvens	Leversvikt ¹⁾
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag (inklusive exfoliativa hudutslag)
	Vanliga	Nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis (inklusive palmoplantar pustulös psoriasis) ¹⁾ , urtikaria, blåmärken (inklusive purpura), dermatit (inklusive eksem), sköra naglar, hyperhidros, alopeci ¹⁾ , pruritus
	Mindre vanliga	Nattsvettningar, ärr
	Sällsynta	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnsons syndrom ¹⁾ , angioödem ¹⁾ , kutan vaskulit ¹⁾ lichenoid hudreaktion ¹⁾
	Ingen känd frekvens	Försämring av symtom på dermatomyosit ¹⁾
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta
	Vanliga	Muskelspasmer (inklusive förhöjt blodkreatininfosfokinas)
	Mindre vanliga	Rabdomyolys, systemisk lupus erythematosus
	Sällsynta	Lupus-liknande syndrom ¹⁾
Njurar och urinvägar	Vanliga	Försämrade njurfunktion, hematuri
	Mindre vanliga	Nokturi

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Erektill dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*	Mycket vanliga	Reaktion vid injektionsstället (inklusive erytem vid injektionsstället)
	Vanliga	Bröstsmärta, ödem, feber ¹⁾
	Mindre vanliga	Inflammation
Undersökningar	Vanliga	Koagulations- och blödningsrubbningar (inklusive förlängd aktiverad partiell tromboplastintid), positivt autoantikroppstest (inklusive dubbelsträngad DNA-antikropp), förhöjt blodlaktatdehydrogenas
	Ingen känd frekvens	Viktökning ²⁾
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Försämrade läkningar

* ytterligare information finns på andra ställen i avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8

** inklusive öppna förlängningsstudier

¹⁾ inklusive spontana rapporteringsdata

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

Hidradenitis suppurativa

Säkerhetsprofilen för patienter med hidradenitis suppurativa som behandlades med adalimumab varje vecka överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för adalimumab.

Uveit

Säkerhetsprofilen för patienter med uveit som behandlades med adalimumab varannan vecka överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för adalimumab.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Reaktioner på injektionsstället

I de pivotala kontrollerade studierna med vuxna och barn utvecklade 12,9 % av patienterna som behandlades med adalimumab reaktioner vid injektionsstället (erytem och/eller klåda, blödning, smärta eller svullnad), jämfört med 7,2 % av patienterna som fick placebo eller aktiv kontroll. Reaktioner på injektionsstället krävde i allmänhet inte utsättning av läkemedlet.

Infektioner

I de pivotala kontrollerade studierna med vuxna och barn var infektionsfrekvensen 1,51 per patientår hos de patienter som behandlades med adalimumab och 1,46 per patientår hos patienter som behandlades med placebo och aktiv kontrollbehandling. Infektionerna bestod främst av nasofaryngit, övre luftvägsinfektion

och bihåleinflammation. De flesta patienter fortsatte med adalimumab efter att infektionen hade försvunnit.

Incidensen av allvarliga infektioner var 0,04 per patientår hos patienter som behandlades med adalimumab och 0,03 per patientår hos patienter som behandlades med placebo och aktiv kontrollbehandling.

I kontrollerade och öppna studier hos vuxna och barn med adalimumab har allvarliga infektioner (inklusive dödliga infektioner, som förekom i sällsynta fall) rapporterats, vilket inkluderar rapporter om tuberkulos (inklusive miliärt och extrapulmonellt läge) och invasiva opportunistiska infektioner (t.ex. disseminerad eller extrapulmonell histoplasmos, blastomykos, koccidioidomykos, pneumocystis-pneumoni, kandidos, candidosis, aspergillos och listerios). De flesta fallen av tuberkulos inträffade inom de första åtta månaderna efter behandlingsstart och kan tänkas återspegla återfall av latent sjukdom.

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

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

Under de kontrollerade delarna av de pivotala adalimumab studierna på vuxna med minst 12 veckors varaktighet hos patienter med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit, ankyloserande spondylit, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit, psoriasisartrit, psoriasis hidradenitis suppurativa, Crohns sjukdom, ulcerös kolit och uveit, maligniteter, utöver lymfom och icke-melanom hudcancer, observerades med en frekvens (95 % konfidensintervall) på 6,8 (4,4, 10,5) per 1 000 patientår bland 5 291 patienter som behandlades med adalimumab *jämfört med* en frekvens på 6,3 (3,4, 11,8) per 1 000 patientår bland 3 444 kontrollpatienter (medianbehandlingstiden 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 bland patienter som behandlades med adalimumab och 3,2 (1,3; 7,6) per 1 000 patientår bland kontrollpatienter. Av dessa hudcancerfall förekom skivepitelkarcinom med en frekvens (95 % konfidensintervall) på 2,7 (1,4, 5,4) per 1 000 patientår hos patienter som behandlades med adalimumab och 0,6 (0,1, 4,5) per 1 000 patientår bland kontrollpatienter. Frekvensen (95 % konfidensintervall) av lymfom var 0,7 (0,2; 2,7) per 1 000 patientår bland patienter som behandlades med adalimumab och 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 patientår bland kontrollpatienter.

När man kombinerar kontrollerade delar av dessa studier och pågående och avslutade öppna förlängningsstudier med en medianvaraktighet på cirka 3,3 år, inklusive 6 427 patienter och över 26 439 patientår av behandling, är den observerade frekvensen av maligniteter, förutom lymfom och icke-melanom hudcancer, cirka 8,5 per 1 000 patientår. Den observerade frekvensen av icke-melanom hudcancer är cirka 9,6 per 1 000 patientår och den observerade frekvensen av lymfom är cirka 1,3 per 1 000 patientår.

Efter godkännande för försäljning från januari 2003 till december 2010, främst hos patienter med reumatoid artrit, är den rapporterade frekvensen av spontant maligniteter cirka 2,7 per 1 000 patientår. De spontant rapporterade frekvenserna för icke-melanom hudcancer och lymfom är cirka 0,2 respektive 0,3 per 1 000 patientbehandlingsår (se avsnitt 4.4).

Sällsynta fall av hepatosplenärt T-cellslymfom har efter godkännande för försäljning identifierats hos

patienter som behandlats med adalimumab (se avsnitt 4.4).

Autoantikroppar

Patienterna fick lämna serumprover som testades för autoantikroppar vid flera tidpunkter i reumatoid artrit-studie I – V. I dessa studier hade 11,9% av patienterna som behandlades med adalimumab och 8,1% av patienterna som behandlades med placebo och aktiv kontroll, och som hade negativa antinukleära antikroppstitrar vid baslinjen, positiva titrar vid vecka 24. Två av 3 441 patienter som behandlades med adalimumab i alla reumatoid artrit- och psoriasisartritstudier utvecklade kliniska tecken som tyder på nydebuterat lupusliknande syndrom. Patienterna förbättrades efter utsättande av behandlingen. Inga patienter utvecklade lupusnefrit eller symptom i centrala nervsystemet.

Lever och gallvägar

I kontrollerade fas 3-studier med adalimumab hos patienter med reumatoid artrit och psoriasisartrit med en kontrollperiod som sträcker sig från 4 till 104 veckor, förekom ALAT-stegringar $\geq 3 \times$ ULN (övre normalvärdet [upper limit of normal]) hos 3,7 % av patienterna som behandlades med adalimumab och 1,6 % av de kontrollbehandlade patienterna.

I kontrollerade fas 3-studier av adalimumab hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 4 till 17 år och patienter entesitrelaterad artrit som var 6 till 17 år, förekom ALAT-stegringar $\geq 3 \times$ ULN hos 6,1 % av patienterna som behandlades med adalimumab och 1,3 % av de kontrollbehandlade patienterna. De flesta ALAT-stegringar inträffade vid samtidig metotrexatbehandling. Inga ALAT-stegringar $\geq 3 \times$ ULN förekom i fas 3-studien av adalimumab hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 2 till < 4 år.

I kontrollerade fas 3-studier med adalimumab hos patienter med Crohns sjukdom och ulcerös kolit med en kontrollperiod på 4 till 52 veckor förekom ALAT-stegringar $\geq 3 \times$ ULN hos 0,9 % av patienter som behandlades med adalimumab och 0,9 % av kontrollbehandlade patienter.

I fas 3-studien av adalimumab hos patienter med pediatrik Crohns sjukdom, som utvärderade effekt och säkerhet med två kroppsviktsjusterade underhållsdosregimer efter kroppsviktsjusterad induktionsbehandling med upp till 52 veckors behandling, förekom ALAT-stegringar $\geq 3 \times$ ULN hos 2,6 % (5/192) av patienter av vilka 4 fick samtidiga immunsuppressiva medel vid baslinjen.

I kontrollerade fas 3-studier med adalimumab hos patienter med plackpsoriasis med en kontrollperiod som sträcker sig från 12 till 24 veckor, förekom ALAT-stegringar $\geq 3 \times$ ULN hos 1,8 % av patienter som behandlades med adalimumab och 1,8 % av kontrollbehandlade patienter.

Inga ALAT-stegringar $\geq 3 \times$ ULN inträffade i fas 3-studien av adalimumab hos pediatrika patienter med plackpsoriasis.

I kontrollerade studier med adalimumab (initiala doser på 160 mg vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2, följt av 40 mg varje vecka med början vid vecka 4), hos patienter med hidradenitis suppurativa med en kontrollperiod som omfattade 12 till 16 veckor, förekom ALAT-stegringar $\geq 3 \times$ ULN hos 0,3 % av patienter som behandlades med adalimumab och 0,6 % av de kontrollbehandlade patienterna.

I kontrollerade studier med adalimumab (inledande doser på 80 mg vid vecka 0 följt av 40 mg varannan vecka med början vid vecka 1) hos vuxna patienter med uveit i upp till 80 veckor med en medianexponering på 166,5 dagar respektive 105,0 dagar hos adalimumabbehandlade respektive kontrollbehandlade patienter, förekom ALAT-stegringar $\geq 3 \times$ ULN hos 2,4 % av patienter som behandlades med adalimumab respektive 2,4 % av kontrollbehandlade patienter.

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

Över alla indikationer i kliniska prövningar var patienter med förhöjt ALAT asymtomatiska och i de flesta fall var förhöjningarna övergående och försvann vid fortsatt behandling. Det har dock även förekommit rapporter efter marknadsintroduktion om leversvikt samt mindre allvarliga leversjukdomar som kan föregå leversvikt, såsom hepatit inklusive autoimmun hepatit, hos patienter som får adalimumab.

Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

I studier av vuxna patienter med Crohns sjukdom sågs högre incidens av maligna och allvarliga infektionsrelaterade biverkningar med kombinationen adalimumab och azatioprin/6-merkaptopurin jämfört med adalimumab ensamt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, hämmare av tumörnekrosfaktor alfa (TNF- α). ATC-kod: L04AB04

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

Verkningsmekanism

Adalimumab binder specifikt till TNF och neutraliserar den biologiska funktionen hos TNF genom att blockera dess interaktion med TNF-receptorerna p55 och p75 på cellytan.

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

Farmakodynamisk effekt

Efter behandling med adalimumab observerades en snabb minskning av nivåerna av inflammationsreaktanter i akutfasen (C-reaktivt protein (CRP) och erythrocytsedimenteringshastighet (erythrocyte sedimentation rate, ESR)) och serumcytokiner (IL-6) jämfört med baslinjen hos patienter med reumatoid artrit. Serumnivåerna av matrixmetalloproteinaser (MMP-1 och MMP-3) som producerar vävnadsremodellering som ansvarar för broskdestruktion minskade också efter administrering av adalimumab. Patienter som behandlades med adalimumab upplevde vanligtvis en förbättring av hematologiska tecken på kronisk inflammation.

En snabb minskning av CRP-nivåerna observerades också hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, Crohns sjukdom, ulcerös kolit och hidradenitis suppurativa efter behandling med adalimumab. Hos patienter med Crohns sjukdom sågs en minskning av antalet celler som uttryckte inflammatoriska markörer i tjocktarmen, inklusive en signifikant minskning av uttryckande av TNF α . Endoskopiska studier av tarmslemhinna har visat tecken på slemhinneläkning hos patienter behandlade med adalimumab.

Klinisk effekt och säkerhet

Reumatoid artrit

Adalimumab utvärderades hos över 3 000 patienter i alla kliniska prövningar av reumatoid artrit. Effekten och säkerheten av adalimumab utvärderades i fem randomiserade, dubbelblinda och välkontrollerade studier. Vissa patienter behandlades i upp till 120 månader. Smärta vid injektionsstället från adalimumab 40 mg/0,4 ml utvärderades i två randomiserade, aktivt kontrollerade, enkelblinda, överkorsningsstudier med två perioder.

RA-studie I utvärderade 271 patienter, ≥ 18 år gamla, med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit som inte hade svarat på behandling med minst ett sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel och som haft otillräcklig effekt av metotrexat vid doser på 12,5 till 25 mg (10 mg om metotrexatintolerant) varje vecka och vars metotrexatdos förblev konstant på 10 till 25 mg varje vecka. Doser på 20, 40 eller 80 mg adalimumab eller placebo gavs varannan vecka i 24 veckor.

RA-studie II utvärderade 544 patienter, ≥ 18 år gamla, med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit som inte hade svarat på behandling med minst ett sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel. Doser på 20 eller 40 mg adalimumab gavs genom subkutan injektion varannan vecka och med placebo på alternativa veckor eller varje vecka i 26 veckor. Placebo gavs varje vecka under samma tidsperiod. Inga andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel var tillåtna.

RA-studie III utvärderade 619 patienter, ≥ 18 år gamla, med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit som inte svarat tillräckligt på metotrexat vid doser på 12,5 till 25 mg eller som varit intoleranta mot 10 mg metotrexat varje vecka. Det fanns tre grupper i denna studie. Den första fick placeboinjektioner varje vecka i 52 veckor. Den andra fick 20 mg adalimumab varje vecka i 52 veckor. Den tredje gruppen fick 40 mg adalimumab varannan vecka med placeboinjektioner på alternativa veckor. Efter att de första 52 veckorna fullbordats inkluderades 457 patienter i en öppen förlängningsfas där 40 mg adalimumab/MTX administrerades varannan vecka i upp till 10 år.

RA-studie IV bedömde främst säkerheten hos 636 patienter, ≥ 18 år gamla, med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit. Patienter fick antingen vara DMARD-naiva eller stå kvar på sin redan befintliga reumatologiska behandling, under förutsättning att behandlingen var stabil sedan minst 28 dagar. Dessa behandlingar 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 svår aktiv tidig reumatoid artrit (genomsnittlig sjukdomsvaraktighet kortare än 9 månader). Denna studie utvärderade effekten av behandling med adalimumab 40 mg varannan vecka i kombination med metotrexat, adalimumab 40 mg varannan vecka som monoterapi respektive metotrexat som monoterapi, för att minska tecken och symtom och progressionshastighet för leddskada vid reumatoid artrit i 104 veckor. Efter att de första 104 veckorna fullbordats inkluderades 497 patienter i en öppen förlängningsfas, där 40 mg adalimumab administrerades varannan vecka i upp till 10 år.

RA-studie VI och VII utvärderade 60 patienter med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit som var ≥ 18 år. Patienterna i studierna var antingen nuvarande användare av adalimumab 40 mg/0,8 ml och bedömde sin genomsnittliga smärta vid injektionsstället som minst 3 cm (på en VAS-skala på 0-10 cm) eller var biologiskt naiva patienter som påbörjade behandling med adalimumab 40 mg/0,8 ml. Patienterna randomiserades till att få en singeldos av adalimumab 40 mg/0,8 ml eller adalimumab 40 mg/0,4 ml, följt av en singelinjektion av den motsatta behandlingen vid nästa dos.

Det primära resultatmåttet i RA-studie I, II och III och det sekundära resultatmåttet i RA-studie IV var procentandelen patienter som uppnådde en ACR 20-respons (respons enligt amerikanska reumatologikollegiets [American College of Rheumatology, ACR] kriterier) vid vecka 24 eller 26. Det primära resultatmåttet i RA-studie V var procentandelen patienter som uppnådde en ACR 50-respons vid vecka 52. RA-studie III och V hade ett ytterligare primärt resultatmått vid 52 veckor bestående av fördröjning av sjukdomsprogression (som fastställdes med röntgenresultat). RA-studie III hade också ett primärt resultatmått bestående av förändringar i livskvalitet. Det primära resultatmåttet i RA-studierna VI och VII var smärta vid injektionsstället omedelbart efter injektionen mätt med en VAS-skala på 0-10 cm.

ACR-respons

Andelen patienter som behandlades med adalimumab som uppnådde ACR 20-, 50- och 70-respons var konsekvent tvärsöver RA-studie I, II och III. Resultaten för dosen 40 mg varannan vecka sammanfattas i tabell 8.

Tabell 8.
ACR-respons i placebokontrollerade studier
(procentandel patienter)

Respons	RA-studie I ^{a**}		RA-studie II ^{a**}		RA-studie III ^{a**}	
	Placebo MTX ^c n=200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 95	Placebo n = 95	Adalimumab ^b n = 95	Placebo MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 95
ACR 20						
6 månader	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 månader	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 månader	6,7	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 månader	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 månader	3,3 %	23,8 %	1,8	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 månader	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	4,5	23,2 %

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

^b 40 mg adalimumab administrerat varannan vecka

^c MTX = metotrexat

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

I RA-studie I-IV förbättrades alla enskilda komponenter i ACR-responskriterierna (antal ömma och svullna leder, läkarens och patientens bedömning av sjukdomsaktivitet och smärta, poäng på funktionshinderindex på frågeformulär för hälsobedömning (Health Assessment Questionnaire, HAQ) och CRP-värden (mg/dl)) vid 24 eller 26 veckor jämfört med placebo. I RA-studie III kvarstod dessa förbättringar under 52 veckor.

I den öppna förlängningsstudien för RA-studie III bibehöll de flesta patienter som visade ACR-respons denna respons när de följdes i upp till 10 år. Av 207 patienter som randomiserades till adalimumab 40 mg varannan vecka fortsatte 114 patienter med adalimumab 40 mg varannan vecka i 5 år. Bland dessa hade 86 patienter (75,4 %) ACR 20-respons, 72 patienter (63,2 %) hade ACR 50-respons och 41 patienter (36 %) hade ACR 70-respons. Av 207 patienter fortsatte 81 patienter med adalimumab 40 mg varannan vecka i 10 år. Bland dessa hade 64 patienter (79,0 %) ACR 20-respons, 56 patienter (69,1 %) hade ACR 50-respons och 43 patienter (53,1 %) hade ACR 70-respons.

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

I RA-studie I-IV uppnådde patienter som behandlades med adalimumab statistiskt signifikanta ACR 20- och 50-responser jämfört med placebo så tidigt som en till två veckor efter behandlingsstart.

I RA-studie V med patienter med tidig reumatoid artrit som var metotrexatnaiva ledde kombinationsbehandling med adalimumab och metotrexat till en snabbare och signifikant större ACR-respons än metotrexat som monoterapi och adalimumab som monoterapi vid vecka 52 och responserna kvarstod vid vecka 104 (se tabell 9).

Tabell 9.
ACR-responser i RA-studie V
Procent av patienter

respons	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX n = 268	p-värde ^a	p-värde ^b	p-värde ^c
ACR 20						
Vecka 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
Vecka 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Vecka 52	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
Vecka 1104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Vecka 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
Vecka 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

^a p-värde är från den parvisa jämförelsen av monoterapi med metotrexat och kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat med hjälp av Mann-Whitney U-testet.

^b p-värde är från den parvisa jämförelsen av monoterapi med adalimumab och kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat med hjälp av Mann-Whitney U-testet

^c p-värde är från den parvisa jämförelsen av monoterapi med adalimumab och monoterapi med metotrexat med hjälp av Mann-Whitney U-testet

I den öppna förlängningsstudien för RA-studie V bibehölls ACR-responsfrekvenser när de följdes i upp till 10 år. Av 542 patienter som randomiserades till adalimumab 40 mg varannan vecka fortsatte 170 patienter med adalimumab 40 mg varannan vecka i 10 år. Bland dessa hade 154 patienter (90,6 %) ACR

20-respons, 127 patienter (74,7 %) hade ACR 50-respons och 102 patienter (60,0 %) hade ACR 70-respons.

Vid vecka 52 uppnådde 42,9 % av patienterna som fick kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat klinisk remission (DAS28 [skala för sjukdomsaktivitet i 28 leder (Disease Activity Score-28)] (CRP) < 2,6) jämfört med 20,6 % av patienterna som fick metotrexat som monoterapi och 23,4 % av patienterna som fick adalimumab som monoterapi. Kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat var kliniskt och statistiskt överlägsen metotrexat ($p < 0,001$) och adalimumab som monoterapi ($p < 0,001$) för att uppnå ett lågt sjukdomstillstånd hos patienter med nyligen diagnostiserad måttlig till svår reumatoid artrit. Respons för de två monoterapiarmarna var liknande ($p = 0,447$). Av 342 patienter som ursprungligen randomiserades till adalimumab som monoterapi eller kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat som påbörjade den öppna förlängningsstudien slutförde 171 patienter 10 år av behandling med adalimumab. Bland dessa rapporterades 109 patienter (63,7 %) befinna sig i remission vid 10 år.

Radiografisk respons

I RA-studie III, där patienter som behandlades med adalimumab hade en genomsnittlig varaktighet av reumatoid artrit på cirka 11 år, bedömdes strukturell ledskada radiografiskt och uttrycktes som förändring på modifierad Total Sharp Score (TSS) och dess komponenter, erosionspoäng och poäng för förträngning av ledutrymme. Patienter med adalimumab/metotrexat uppvisade signifikant mindre radiografisk progression än patienter som enbart fick metotrexat vid 6 och 12 månader (se tabell 10).

I den öppna förlängningen av RA-studie III bibehålls minskningen av progressionshastigheten för strukturell skada under 8 och 10 år i en undergrupp av patienter. Vid 8 år utvärderades 81 av 207 patienter som ursprungligen behandlades med 40 mg adalimumab varannan vecka radiografiskt. Bland dessa visade 48 patienter ingen progression av strukturell skada definierad som en förändring från baslinjen på mTSS på 0,5 eller mindre. Vid 10 år 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 definierad som en förändring från baslinjen på mTSS på 0,5 eller mindre.

Tabell 10.
Genomsnittliga radiografiska förändringar över 12 månader i RA-studie III

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

^a metotrexat

^b 95 % konfidensintervaller för skillnaderna i förändringspoäng mellan metotrexat och adalimumab.

^c Baserat på rankningsanalys

^d Förträngning av ledutrymme (Joint Space Narrowing)

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

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

	MTX n = 257 (95 % konfidensinter vall)	Adalimumab n = 274 (95 % konfidensinte rvall)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % konfidensinte rvall)	p-värde ^a	p-värde ^b	p-värde ^c
Total Sharp Score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,2-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosionspoäng	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (0,6-2,4)	0,8 (0,7-1,0)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN-poäng	2,0 (1,2-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a p-värde är från den parvisa jämförelsen av monoterapi med metotrexat och kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat med hjälp av Mann-Whitney U-testet.

^b p-värde är från den parvisa jämförelsen av monoterapi med adalimumab och kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat med hjälp av Mann-Whitney U-testet

^c p-värde är från den parvisa jämförelsen av monoterapi med adalimumab och monoterapi med metotrexat med hjälp av Mann-Whitney U-testet

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

I den öppna förlängningen av RA-studie V var den genomsnittliga förändringen från baslinjen vid år 10 med avseende på modifierad Total Sharp Score 10,8, 9,2 och 3,9 hos patienter som ursprungligen randomiserades till monoterapi med metotrexat, monoterapi med adalimumab respektive kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat. Motsvarande andel patienter utan radiografisk progression var 31,3 %, 23,7 % respektive 36,7 %.

Livskvalitet och fysisk funktion

Hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion bedömdes med hjälp av invaliditetsindexet i frågeformuläret för bedömning av hälsa (HAQ) i de fyra ursprungliga adekvata och välkontrollerade studierna, vilket var ett förspecifierat primärt resultatmått vid vecka 52 i RA-studie III. Alla doser/scheman för adalimumab i alla fyra studierna visade statistiskt signifikant större förbättring av funktionshinderindex i HAQ från baslinjen till månad 6 jämfört med placebo och i RA-studie III sågs samma sak vid vecka 52. Resultat från den kortfattade hälsoenkäten (Short Form Health Survey, SF 36) för alla doser/scheman för adalimumab i alla fyra studierna stödjer dessa fynd, med statistiskt signifikanta poäng för sammanfattning av fysiska komponenter (physical component summary, PCS), såväl som statistiskt signifikanta poäng för smärt- och vitalitetsdomäner för dosen på 40 mg varannan vecka. En statistiskt signifikant minskning av utmattning mätt genom funktionell bedömning av behandling av kronisk sjukdom (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FACIT) sågs i alla tre studierna där den bedömdes (RA-studier I, III, IV).

I RA-studie III bibehöll de flesta patienter som uppnådde förbättring av fysisk funktion och fortsatte behandling förbättring till och med vecka 520 (120 månader) av öppenbehandling. Förbättring av livskvalitet mättes fram till vecka 156 (36 månader) och förbättringen bibehölls under denna tid.

I RA-studie V visade förbättringen av HAQ funktionshinderindex och den fysiska komponenten i SF 36 större förbättring ($p < 0,001$) för kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat *jämfört med* monoterapi med metotrexat och monoterapi med adalimumab vid vecka 52, vilken bibehölls till och med vecka 104. Bland de 250 patienter som fullföljde den öppna förlängningsstudien, bibehölls förbättringar i

fysisk funktion under 10 års behandling.

Smärta på injektionsstället

För de poolade överkorsnings-RA-studierna VI och VII observerades en statistiskt signifikant skillnad för smärta vid injektionsstället omedelbart efter dosering mellan adalimumab 40 mg/0,8 ml och adalimumab 40 mg/0,4 ml (genomsnittlig VAS på 3,7 cm jämfört med 1,2 cm, skala på 0-10 cm, $P < 0,001$). Detta motsvarade en medianminskning på 84 % av smärtan vid injektionsstället.

Axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit (AS)

Adalimumab 40 mg varannan vecka utvärderades hos 393 patienter i två randomiserade, 24 veckor långa, dubbelblinda, placebokontrollerade studier på patienter med aktiv ankyloserande spondylit (genomsnittlig poäng för sjukdomsaktivitet vid baslinjen enligt Baths sjukdomsaktivitetsindex vid ankyloserande spondylit [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI] var 6,3 i alla grupper) med otillräcklig respons på konventionell behandling. Sjuttionio (20,1 %) patienter behandlades samtidigt med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel och 37 (9,4 %) patienter med glukokortikoider. Den dubbelblinda perioden följdes av en öppen period under vilken patienterna fick upp till 40 mg varannan vecka subkutant i upp till ytterligare 28 veckor. Patienter ($n = 215$, 54,7 %) som inte uppnådde ASAS 20 (bedömningsskala för ankyloserande spondylit [Assessment in Ankylosing Spondylitis, ASAS]) vid vecka 12 eller 16 eller 20 fick adalimumab 40 mg subkutant varannan vecka som öppen tidig räddningsbehandling och behandlades därefter som icke-respons i de dubbelblinda statistiska analyserna.

I den större AS-studie I med 315 patienter visade resultaten en statistiskt signifikant förbättring av tecken och symtom på ankyloserande spondylit hos patienter som behandlades med adalimumab jämfört med placebo. Signifikant respons observerades först vid vecka 2 och bibehölls under 24 veckor (tabell 12).

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

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

Vecka 24	15 %	42 %***
----------	------	---------

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

^a Bedömningar vid ankyloserande spondylit

^b Baths sjukdomsaktivitetsindex vid ankyloserande spondylit (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Patienter som behandlades med adalimumab uppvisade signifikant större förbättring vid vecka 12 vilket bibehölls till och med vecka 24 på både SF36 och frågeformuläret om livskvalitet vid ankyloserande spondylit (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire, ASQoL).

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

Axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS

Säkerheten och effekten med adalimumab utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier på patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit (non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-axSpA). Studie nr-axSpA I utvärderade patienter med aktiv nr-axSpA. Studie nr-axSpA II var en studie med behandlingsavbrott hos aktiva nr-axSpA-patienter som uppnådde remission under öppen behandling med adalimumab.

Studie nr-axSpA I

I studie nr-axSpA I utvärderades adalimumab 40 mg varannan vecka hos 185 patienter i en randomiserad, 12 veckor lång, dubbelblind, placebokontrollerad studie hos patienter med aktiv nr-axSpA (genomsnittlig sjukdomsaktivitetspoäng vid baslinjen [BASDAI] var 6,4 för patienter som behandlades med adalimumab och 6,5 för dem som fick placebo) som hade otillräcklig respons på eller intolerans mot ≥ 1 NSAID eller då NSAID:er var kontraindicerade.

Trettio (18 %) patienter behandlades samtidigt med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel och 146 (79 %) patienter med NSAID vid baslinjen. Den dubbelblinda perioden följdes av en öppen period under vilken patienterna fick adalimumab 40 mg varannan vecka subkutant i upp till ytterligare 144 veckor. Resultat från vecka 12 visade statistiskt signifikant förbättring av tecknen och symtomen på aktiv nr-axSpA hos patienter som behandlades med adalimumab jämfört med placebo (tabell 13).

Tabell 13
Effektrespons i placebokontrollerad studie nr-axSpA I

Dubbelblind Respons vid vecka 12	Placebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS ^a 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6%	31 %***
ASAS partiell remission	5 %	16%*
BASDAI ^b 50	15 %	35 %***
ASDAS ^{c,d,e}	-0.3	-1,0***
ASDAS inaktiv sjukdom	4 %	24 %***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0.3	-4,7***
SPARCC ^h MRT sakroileakaleder ^{d,i}	-0,6	(3,2)
SPARCC MRT ryggrad ^{d,j}	-0.2	-1,8**

- ^a Internationella föreningen för bedömning av spondylartrit (Assessment of SpondyloArthritis international Society)
- ^b Baths sjukdomsaktivitetsindex vid ankyloserande spondylit (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
- ^c Skala för sjukdomsaktivitet vid anyloserande spondylit (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
- ^d genomsnittlig förändring från baslinjen
- ^e n = 91 placebo och n = 87 adalimumab
- ^f högkänsligt C-Reaktivt Protein (mg/l)
- ^g n = 73 placebo och n = 70 adalimumab
- ^h Kanadas forskningskonsortium för spondylartrit (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)
- ⁱ n = 84 placebo och adalimumab
- ^j n = 82 placebo och n = 85 adalimumab
- ***, **, * Statistiskt signifikant vid $p < 0,001$, $< 0,01$ respektive $< 0,05$, för alla jämförelser mellan adalimumab och placebo.

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

Hämning av inflammation

Signifikant förbättring av tecken på inflammation, mätt med hs-CRP samt MRT av både sakroiliakaleder och ryggraden, bibehölls hos patienter behandlade med adalimumab till och med vecka 156 respektive vecka 104.

Livskvalitet och fysisk funktion

Hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion bedömdes med hjälp av frågeformulären HAQ-S och SF-36. Adalimumab visade statistiskt signifikant större förbättring i HAQ-S totalpoäng och SF-36 Physical Component Score (PCS) från baslinjen till vecka 12 jämfört med placebo. Förbättringen av hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion bibehölls under den öppna förlängningen till och med vecka 156.

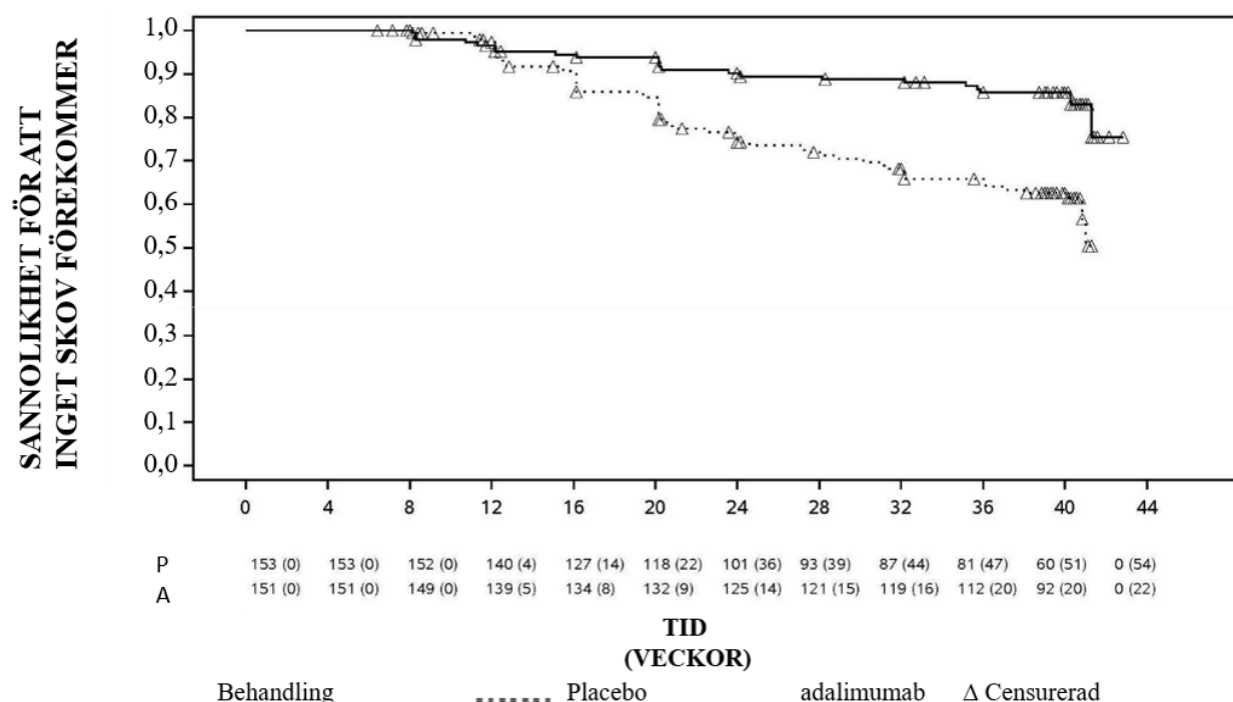
Studie nr-axSpA II

673 patienter med aktiv nr-axSpA (genomsnittlig sjukdomsaktivitet vid baslinjen [BASDAI] var 7,0) med otillräcklig respons på ≥ 2 NSAID:er, eller intolerans mot eller kontraindikation för NSAID:er, inkluderades i den öppna perioden i studie nr-axSpA II då de fick adalimumab 40 mg varannan vecka under 28 veckor.

Dessa patienter hade också objektiva tecken på inflammation i sakroiliakalederna eller ryggraden på MRT eller förhöjt hs-CRP. Patienter som uppnådde bibehållen remission under minst 12 veckor (N = 305) (ASDAS $< 1,3$ vid vecka 16, 20, 24 och 28) under den öppna perioden randomiserades sedan till att få antingen fortsatt behandling med adalimumab 40 mg varannan vecka (N = 152) eller placebo (N = 153) i ytterligare 40 veckor under en dubbelblindad, placebokontrollerad period (total studievaraktighet 68 veckor). Patienter som fick skov under den dubbelblinda perioden tilläts räddningsbehandling med adalimumab 40 mg varannan vecka i minst 12 veckor.

Det primära resultatmättet var andelen patienter utan skov vid vecka 68 i studien. Skov definierades som ASDAS $\geq 2,1$ vid två på varandra följande besök med fyra veckors mellanrum. En större andel av patienterna som fick adalimumab hade inget skov under den dubbelblinda perioden jämfört med de som fick placebo (70,4 % jämfört med 47,1 %, $p < 0,001$) (figur 1).

Figur 1: Kaplan-Meier-kurvor som sammanfattar tid till skov i studie nr-axSpA II



Obs! P = Placebo (antal i riskzonen (haft skov)); A = Adalimumab (antal i riskzonen (haft skov)).

Bland de 68 patienter som hade skov i den grupp som tilldelades behandlingsavbrott fullföljde 65 patienter 12 veckor av räddningsbehandling med adalimumab varav 37 (56,9 %) hade uppnått remission (ASDAS < 1,3) efter 12 veckor med återinsatt öppen behandling.

Vid vecka 68 uppvisade patienter som fick kontinuerlig behandling med adalimumab en statistiskt signifikant större förbättring av tecken och symtom på aktiv nr-axSpA jämfört med patienter som tilldelats behandlingsavbrott under den dubbelblinda perioden av studien (tabell 14).

Tabell 14.
Effektrespons i placebokontrollerad period för studie nr-axSpA II

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

^a Internationella föreningen för bedömning av spondylartrit (Assessment of SpondyloArthritis international Society)

^b Baslinje definieras som öppen baslinje när patienter har aktiv sjukdom.

^c Skala för sjukdomsaktivitet vid anyloserande spondylit (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

^d Partiellt skov definieras som ASDAS ≥ 1,3 men < 2,1 vid 2 på varandra följande besök.

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

Adalimumab, 40 mg varannan vecka, studerades hos patienter med måttlig till svår aktiv psoriasisartrit i två placebokontrollerade studier, PsA-studie I och II. PsA-studie I, som pågick i 24 veckor, behandlade 313 vuxna patienter som uppvisade otillräcklig respons på icke-steroid antiinflammatorisk läkemedelsbehandling och av dessa tog cirka 50 % metotrexat. PsA-studie II, som pågick i 12 veckor, behandlade 100 patienter som uppvisade otillräcklig respons på DMARD-behandling. Efter att båda studierna fullbordats inkluderades 383 patienter i en öppen förlängningsstudie där 40 mg adalimumab administrerades varannan vecka.

Det finns inte tillräckliga bevis för effekten av adalimumab hos patienter med ankyloserande spondylitliknande psoriasisartropati på grund av det låga antal patienter som studerats.

Tabell 15
ACR-respons i placebokontrollerade psoriasisartritstudier (procentandel av patienter)

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

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

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

ET Ej tillämpligt

ACR-responser i PsA-studie I var liknande med dem med både samtidig metotrexatbehandling och dem utan samtidig metotrexatbehandling. ACR-responser bibehölls i den öppna förlängningsstudien i upp till 136 veckor.

Radiografiska förändringar bedömdes i studierna av psoriasisartrit. Röntgenbilder av händer, handleder och fötter inhämtades vid baslinjen och vecka 24 under den dubbelblinda perioden när patienter fick adalimumab eller placebo och vid vecka 48 när alla patienter fick öppen behandling med adalimumab. En modifierad Total Sharp Score (mTSS), som inkluderade distala interfalangler (dvs. inte identisk med den TSS som används vid reumatoid artrit), användes.

Behandling med adalimumab minskade progressionshastigheten av perifer leddskada jämfört med placebobehandling mätt som förändring från baslinjen i mTSS (medelvärde $\pm$ standardavvikelse) $0,8 \pm 2,5$ i placebogruppen (vid vecka 24) jämfört med $0,0 \pm 1,9$; ($p < 0,001$) i adalimumabgruppen (vid vecka 48).

Hos patienter som behandlades med adalimumab utan radiografisk progression från baslinjen till vecka 48 ($n = 102$), fortsatte 84 % att inte visa någon radiografisk progression under 144 veckors behandling.

Patienter behandlade med adalimumab visade statistiskt signifikant förbättring av fysisk funktion enligt HAQ och Short Form Health Survey (SF 36) jämfört med placebo vid vecka 24. Förbättrad fysisk

funktion fortsatte under den öppna förlängningen fram till vecka 136.

Psoriasis

Säkerheten och effekten med adalimumab studerades hos vuxna patienter med kronisk plackpsoriasis (≥ 10 % BSA-engagemang och index för omfattning och svårighetsgrad av psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 12 eller ≥ 10) som var kandidater för systemisk behandling eller fototerapi i randomiserade, dubbelblinda studier. 73 % av patienterna som var inkluderade i psoriasisstudie I och II hade tidigare fått systemisk behandling eller fototerapi. Säkerhet och effekt med adalimumab studerades också hos vuxna patienter med måttlig till svår kronisk plackpsoriasis med samtidig hand- och/eller fotpsoriasis som var kandidater för systemisk behandling i en randomiserad dubbelblind studie (Psoriasisstudie III).

Psoriasisstudie I (REVEAL) utvärderade 1 212 patienter inom tre behandlingsperioder. I period A fick patienterna placebo eller adalimumab med en initial dos på 80 mg följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter den initiala dosen. Efter 16 veckors behandling påbörjade patienter som uppnådde minst en PASI 75-respons (poängförbättring på PASI på minst 75 % i förhållande till baslinjen) period B och fick öppen behandling med 40 mg adalimumab varannan vecka. Patienter som bibehöll $\geq$ PASI 75-respons vid vecka 33 och ursprungligen randomiserades till aktiv behandling i period A, återrandomiserades i period C för att få 40 mg adalimumab varannan vecka eller placebo i ytterligare 19 veckor. Över alla behandlingsgrupper var den genomsnittliga PASI-poängen vid baslinjen 18,9 och poängen för läkarens globala bedömning (Physician's Global Assessment, PGA) vid baslinjen varierade från "måttlig" (53 % av patienterna inkluderade) till "svår" (41 %) till "mycket svår" (6 %).

Psoriasisstudie II (CHAMPION) jämförde effekt och säkerhet med adalimumab *jämfört med* metotrexat och placebo hos 271 patienter. Patienterna fick placebo, en initial dos av MTX 7,5 mg och därefter dosökningar upp till vecka 12, med en maximal dos på 25 mg eller en initial dos på 80 mg adalimumab följt av 40 mg varannan vecka (med början en vecka efter den initiala dosen) i 16 veckor. Det finns inga data tillgängliga som jämför adalimumab och MTX efter 16 veckors behandling. Patienter som fick MTX och som uppnådde en $\geq$ PASI 50-respons vid vecka 8 och/eller 12 fick inga ytterligare dosökningar. Över alla behandlingsgrupper var den genomsnittliga PASI-poängen vid baslinjen 19,7 och PGA-poängen vid baslinjen varierade från "lindrig" (<1 %) till "måttlig" (48 %) till "svår" (46 %) till "mycket svår" (6 %).

Patienter som deltog i alla fas 2- och fas 3-psoriasisstudier var lämpade att delta i en öppen förlängningsstudie där adalimumab gavs i minst ytterligare 108 veckor.

I psoriasisstudie I och II var ett primärt resultatmått den andel patienter som uppnådde en PASI 75-respons från baslinjen vid vecka 16 (se tabell 16 och 17).

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

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg varannan vecka N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: Klar/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Procentandelen patienter som uppnådde PASI 75-respons beräknades som center-justerad frekvens		
^b $p < 0,001$, adalimumab jämfört med placebo		

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

	placebo (n = 53) n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg varannan vecka N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: Klar/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p < 0,001 adalimumab jämfört med placebo ^b p < 0,001 adalimumab jämfört med metotrexat ^c p < 0,01 adalimumab jämfört med placebo ^d p < 0,05 adalimumab jämfört med metotrexat			

I psoriasisstudie I, upplevde 28 % av patienter med PASI 75-respons och återrandomiserades till placebo vid vecka 33 jämfört med 5 % som fortsatte med adalimumab, p < 0,001, "förlust av adekvat respons" (PASI-poäng efter vecka 33 och vid eller innan vecka 52 som ledde till en <PASI 50-respons relativ till baslinjen med minst en 6-poängsökning av PASI-poäng relativt till vecka 33). Av de patienter som förlorade adekvat respons efter återrandomisering till placebo och som sedan inkluderades i den öppna förlängningsstudien återfick 38 % (25/66) och 55 % (36/66) PASI 75-respons efter 12 respektive 24 veckors återbehandling.

Totalt 233 med PASI 75-respons vid vecka 16 och vecka 33 fick kontinuerlig behandling med adalimumab i 52 veckor i Psoriasisstudie I och fortsatte med adalimumab i den öppna förlängningsstudien. PASI 75 och PGA med klara eller minimala responsfrekvenser hos dessa patienter var 74,7 % respektive 59,0 % efter ytterligare 108 veckors med öppen behandling (totalt 160 veckor). I en analys där alla patienter som hoppade av studien för biverkningar eller utebliven effekt, eller som trappade upp dos, betraktades som icke-respons, var PASI 75 och PGA med klara eller minimala responsfrekvenser hos dessa patienter 69,6 % respektive 55,7 % efter ytterligare 108 veckor med öppen behandling (totalt 160 veckor).

Totalt 347 med stabil respons deltog i en utvärdering av utsättning och återbehandling i en öppen förlängningsstudie. Under utsättningsperioden återkom symtomen på psoriasis över tid med en mediantid till återfall (minskning till PGA "måttlig" eller sämre) på cirka 5 månader. Ingen av dessa patienter upplevde rebound-effekt under utsättningsperioden. Totalt 76,5 % (218/285) av patienterna som påbörjade återbehandlingsperioden hade en PGA-respons som motsvarade "klar" eller "minimal" efter 16 veckors återbehandling, oavsett om de recidiverade under utsättningsperioden (69,1 % [123/178] respektive 88,8 % [95/107] för patienter som recidiverade respektive patienter som inte recidiverade under utsättningsperioden). En liknande säkerhetsprofil observerades under återbehandling som före utsättning.

Signifikanta förbättringar vid vecka 16 från baslinjen jämfört med placebo (Studie I och II) och MTX (Studie II) visades i index för dermatologisk livskvalitet (Dermatology Life Quality Index, DLQI). I Studie I var förbättringarna i de fysiska och mentala komponentsammanfattningspoängerna för SF-36 också signifikanta jämfört med placebo.

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

I psoriasisstudie III (REACH) jämfördes effekten och säkerheten med adalimumab *med* effekten och säkerheten med placebo hos 72 patienter med måttlig till svår kronisk plackpsoriasis samt hand- och/eller fotpsoriasis. Patienterna fick en initial dos på 80 mg adalimumab följt av 40 mg varannan vecka (med början en vecka efter den initiala dosen) eller placebo i 16 veckor. Vid vecka 16 uppnådde en statistiskt

signifikant större andel av patienterna som fick adalimumab PGA ”klar” eller ”nästan klar” för händer och/eller fötter jämfört med patienter som fick placebo (30,6 % respektive 4,3 % [P = 0,014]).

I psoriasisstudie IV jämfördes effekt och säkerhet för adalimumab med placebo hos 217 vuxna patienter med måttlig till svår nagelpsoriasis. Patienterna fick en initial dos på 80 mg adalimumab följt av 40 mg varannan vecka (med början en vecka efter den initiala dosen) eller placebo i 26 veckor följt av öppen behandling i ytterligare 26 veckor. Bedömningar av nagelpsoriasis omfattade modifierat index för svårighetsgrad av nagelpsoriasis (Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), läkarens globala bedömning av fingernagelpsoriasis (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) och index för svårighetsgrad av nagelpsoriasis (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) (se tabell 18). Adalimumab visade en behandlingsfördel hos nagelpsoriasispatienter med olika omfattning av hudengagemang (BSA ≥ 10 % (60 % av patienterna) och BSA < 10 % och ≥ 5 % (40 % av patienterna)).

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

Resultatmått	Vecka 16 Placebokontrollerad		Vecka 26 Placebokontrollerad		Vecka 52 Öppen
	placebo N = 108	adalimumab 40 mg varannan vecka N = 109	Placebo N = 108	adalimumab 40 mg varannan vecka N = 109	adalimumab 40 mg varannan vecka N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F klar/minimal och $\geq$ 2-gradig förbättring (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuell förändring av total fingernagels-NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab jämfört med placebo					

Patienter som behandlades med adalimumab visade statistiskt signifikanta förbättringar vid vecka 26 jämfört med placebo på DLQI.

Hidradenitis suppurativa

Säkerheten och effekten av adalimumab utvärderades i randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en öppen förlängningsstudie hos vuxna patienter med måttlig till svår hidradenitis suppurativa (HS) som var intoleranta mot, hade en kontraindikation för eller en otillräcklig respons på minst 3 månaders test med systemisk antibiotikabehandling. Patienterna i HS-I och HS-II hade sjukdom i Hurley stadium II- eller III med minst 3 abscesser eller inflammerade knölar.

Studie HS-I (PIONEER I) utvärderade 307 patienter med 2 behandlingsperioder. I period A fick patienterna placebo eller adalimumab med en initial dos på 160 mg vid vecka 0, 80 mg vid vecka 2 och 40 mg varje vecka med början vecka 4 till vecka 11. Samtidig antibiotikaanvändning tilläts inte under studien. Efter 12 veckors behandling återrandomiserades patienter som fått adalimumab i period A till period B och 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 tilldelades att få adalimumab 40 mg varje vecka i period B.

Studie HS-II (PIONEER II) utvärderade 326 patienter med 2 behandlingsperioder. I period A fick patienterna placebo eller adalimumab med en initial dos på 160 mg vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2 och 40 mg varje vecka med början vid vecka 4 till vecka 11. 19,3 % av patienterna fick fortsatt peroral

antibiotikabehandling under studien som de fick vid baslinjen. Efter 12 veckors behandling återrandomiserades patienter som fått adalimumab i period A till period B och 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 tilldelades att få placebo i period B.

Patienter som deltog i studie HS-I och HS-II var lämpade att delta i en öppen förlängningsstudie där adalimumab 40 mg administrerades varje vecka. Genomsnittlig exponering i alla adalimumabpopulationer var 762 dagar. Under alla 3 studierna använde patienterna topikal antiseptisk tvätt dagligen.

Klinisk respons

Minskning av inflammatoriska lesioner och prevention av försämring av abscesser och dränerande fistlar bedömdes med användning av måttet klinisk respons vid hidradenitis suppurativa (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR) (motsvarande minst en 50 % minskning av totala antalet abscesser och inflammerade knölar utan ökning av antalet abscesser och ingen ökning av antalet dränerande fistlar jämfört med baslinjen). Minskning av HS-relaterad hudsmärta bedömdes med hjälp av en numerisk skattningsskala hos patienter som gick med i studien med en initial baslinjepoäng på 3 eller högre på en 11-gradig skala.

Vid vecka 12 uppnådde en signifikant högre andel av patienterna som behandlades med adalimumab HiSCR jämfört med placebo. Vid vecka 12 upplevde en signifikant högre andel av patienterna i Studie HS-II en kliniskt relevant minskning av HS-relaterad hudsmärta (se tabell 19). Patienter som behandlades med adalimumab hade signifikant minskad risk för skov under de första 12 veckorna med behandling.

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

	HS Studie I		HS-studie II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg varje vecka	Placebo	Adalimumab 40 mg varje vecka
Hidradenitis suppurativa	N = 154	N = 153	N=163	N=163
Klinisk respons (HiSCR) ^a	40 (26,0%)	64 (41,8%)*	45 (27,6%)	96 (58,9%)***
≥ 30 % minskning av hudsmärtab	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%)***
* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, adalimumab jämfört med placebo				
^a Bland alla randomiserade patienter.				
^b Bland patienter med HS-relaterad bedömning av hudsmärta vid baslinjen ≥ 3 , baserat på numerisk skattningsskala 0 – 10; 0 = ingen hudsmärta, 10 = svårast tänkbara hudsmärta.				

Behandling med adalimumab 40 mg varje vecka minskade signifikant risken för försämring av abscesser och dränerande fistlar. Ungefär dubbelt så stor andel av patienterna i placebogrupper under de första 12 veckorna av studie HS-I och HS-II, jämfört med de i adalimumabgruppen, upplevde försämring av abscesser (23,0 % respektive 11,4 %) och dränerande fistlar (30,0 % respektive 13,9 %).

Större förbättringar vid vecka 12 från baslinjen jämfört med placebo demonstrerades i form av hudspecifik hälsorelaterad livskvalitet, mätt med Dermatology Life Quality Index (DLQI; studie HS-I och HS-II), patientens globala tillfredsställelse med läkemedelsbehandling mätt med frågeformuläret Treatment Satisfaction Questionnaire - medication (TSQM; studierna HS-I och HS-II) och fysisk hälsa mätt med den fysiska komponentsammanfattningspoängen i SF-36 (Studie HS-I).

Hos patienter med åtminstone en partiell respons på adalimumab 40 mg varje vecka vid vecka 12 var HiSCR-frekvensen vid vecka 36 högre hos patienter som fortsatte med adalimumab varje vecka än hos

patienter hos vilka doseringsfrekvensen minskades till varannan vecka, eller hos vilka behandlingen avbröts (se tabell 20).

Tabell 20
Andel patienter^a som uppnådde HiSCR^b vid vecka 24 och 36 efter omtilldelning av behandling från veckovis adalimumab vid vecka 12

	Placebo (behandlingsavbrott) N = 73	Adalimumab 40 mg varannan vecka N = 70	Adalimumab 40 mg varje vecka N = 38
Vecka 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Vecka 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)
^a Patienter med åtminstone en partiell respons på adalimumab 40 mg varje vecka efter 12 veckors behandling. ^b Patienter som uppfyllde protokollspecifika kriterier för utebliven respons eller ingen förbättring behövde avbryta deltagande i studierna och dessa patienter räknades som icke-respons.			

Bland patienter som uppvisade åtminstone partiell respons vid vecka 12 och som fick kontinuerlig veckovis behandling med adalimumab, var HiSCR-frekvensen 68,3 % vid vecka 48 och 65,1 % vid vecka 96. Långvarig behandling med adalimumab 40 mg varje vecka i 96 veckor identifierade inga nya säkerhetsfynd.

Hos patienter vars behandling med adalimumab avbröts vid vecka 12 i studie HS-I och HS-II återgick HiSCR-frekvensen 12 veckor efter återinförande av adalimumab 40 mg varje vecka till nivåer som var liknande dem som observerades före avbrottet (56,0 %).

Crohns sjukdom

Säkerheten och effekten av adalimumab bedömdes hos över 1 500 patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom (Crohns sjukdomsaktivitetsindex [Crohn's Disease Activity Index, CDAI] ≥ 220 och ≤ 450) i randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier. Samtidiga stabila doser av aminosalicylater, kortikosteroider och/eller immunmodulerande medel tilläts och 80 % av patienterna fortsatte att få minst ett av dessa läkemedel.

Induktion av klinisk remission (definierad som CDAI < 150) utvärderades i två studier, CD-studie I (CLASSIC I) och CD-studie II (GAIN). I CD-studie I randomiserades 299 TNF-antagonistnaiva patienter till en av fyra behandlingsgrupper: placebo vid vecka 0 och 2, 160 mg adalimumab vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2, 80 mg vid vecka 0 och 40 mg vid vecka 2 och 40 mg vid vecka 0 och 20 mg vid vecka 2. I CD-studie II randomiserades 325 patienter som hade förlorat respons till eller var intoleranta mot infliximab till att få antingen 160 mg adalimumab vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2 eller placebo vid vecka 0 och 2. Primära patienter med icke-respons exkluderades från studierna och därför utvärderades inte dessa patienter 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 på 56 veckor. Patienter med klinisk respons (minskning av CDAI ≥ 70) vid vecka 4 stratifierades och analyserades separat från dem utan klinisk respons vid vecka 4. Nedtrappning av kortikosteroider tilläts efter vecka 8.

Induktion av remission och responsfrekvens för CD-studie I och CD-studie II presenteras i tabell 21.

Tabell 21
Induktion av klinisk remission och respons (procentandel patienter)

	CD-studie I: Infliximab-naiva patienter			CD-studie II: Infliximab-erfarna patienter	
	placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Vecka 4					
Klinisk remission	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinisk respons (Clinical Response, CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Alla p-värden är parvisa jämförelser av andel för adalimumab *jämfört med* placebo

*p < 0,001

**p < 0,01

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

I CD-studie III, vid vecka 4, uppvisade 58% (499/854) av patienterna klinisk respons och utvärderades i den primära analysen. Av dem som uppvisade klinisk respons vid vecka 4 hade 48 % tidigare exponerats för andra TNF-antagonister. Bibehållande av remission och behandlingsrespons presenteras i tabell 22. Kliniska remissionsresultat förblev relativt konstanta oavsett tidigare exponering för TNF-antagonister.

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

Tabell 22
Bibehållande av klinisk remission och respons (procentandel patienter)

	Placebo	40 mg adalimumab varannan vecka	40 mg adalimumab varje vecka
Vecka 1	N = 170	N = 172	N = 157
Klinisk remission	17 %	40 %*	47 %*
Klinisk respons (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patienter i steroidfri remission i ≥ 90 dagar ^a	3 (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Vecka 1	N = 170	N = 172	N = 157
Klinisk remission	12 %	36 %*	41 %*
Klinisk respons (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patienter i steroidfri remission i ≥ 90 dagar ^a	5 (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

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

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

^a Av dem som får kortikosteroider vid baslinjen

Bland de patienter som inte uppvisade respons vid vecka 4, uppvisade 43 procent av patienterna som fick adalimumab som underhållsbehandling respons vid vecka 12 jämfört med 30 % av patienterna som fick underhållsbehandling med placebo. Dessa resultat tyder på att vissa patienter som inte uppvisat respons

vid vecka 4 har nytta av fortsatt underhållsbehandling till och med vecka 12. Fortsatt behandling efter 12 veckor resulterade inte i signifikant fler responser (se avsnitt 4.2).

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

Livskvalitet

I CD-studie I och CD-studie II uppnåddes statistiskt signifikant förbättring av den totala poängen på det sjukdomsspecifika frågeformuläret för inflammatorisk tarmsjukdom (inflammatory bowel disease questionnaire, 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 såväl i grupperna som behandlades med adalimumab som grupperna som fick placebo.

Ulcerös kolit

Säkerheten och effekten av multipla doser av adalimumab utvärderades hos vuxna patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit (Mayo-poäng 6 till 12 med underpoäng för endoskopi på 2 till 3) i randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier.

I studie UC-I randomiserades 390 TNF-antagonistnaiva patienter till att få antingen placebo vid vecka 0 och 2, 160 mg adalimumab vid vecka 0 följt av 80 mg vid vecka 2 eller 80 mg adalimumab vid vecka 0 följt av 40 mg vid vecka 2. Efter vecka 2 fick patienterna i båda adalimumabarmarna 40 mg varannan vecka. Klinisk remission (definierad som Mayo-poäng ≤ 2 utan delpoäng > 1) bedömdes vid vecka 8.

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

Patienter som inducerades med 160/80 mg adalimumab uppnådde klinisk remission jämfört med placebo vid vecka 8 i statistiskt signifikant högre procenttal i studie UC-I (18 % respektive 9 %, $p = 0,031$) och studie UC-II (17 % respektive 9 %, $p = 0,019$). I studie UC-II var, bland de som behandlades med adalimumab och som var i remission vid vecka 8, 21/41 (51 %) i remission vid vecka 52.

Resultaten från den totala populationen i UC-II-studien visas i tabell 23.

Tabell 23
Respons, remission och slemhinneläkning i studie UC-II
Procent av patienter

	Placebo	Adalimumab 40 mg varannan vecka
Vecka 52	N = 246	N = 248
klinisk respons	18 %	30%*
klinisk remission	9 %	17 %*
slemhinneläkning	15 %	25 %*
steroidfri remission i ≥ 90 dagar ^a	6 %	13 %*
	(N = 140)	(N = 140)
vecka 8 och 52		
bibehållen respons	12 %	24 %**
bibehållen remission	4 %	8 %*
bibehållen slemhinneläkning	11 %	19 %*

Klinisk remission är Mayo-poäng ≤ 2 utan delpoäng > 1 ;

Klinisk respons är minskning från baslinjen i Mayo-poäng ≥ 3 poäng och ≥ 30 % plus en minskning av delpoängen för rektalblödning (rectal bleeding subscore, RBS) ≥ 1 eller en absolut RBS på 0 eller 1;

* $p < 0,05$ för adalimumab jämfört med placebo parvisa jämförelser av andelar

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

^a Av dem som får kortikosteroider vid baslinjen

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

Ungefär 40 % av patienterna i studie UC-II hade fått tidigare anti-TNF-behandling med infliximab som misslyckats. Effekten av adalimumab hos dessa patienter var minskad jämfört med effekten hos anti-TNF-naiva patienter. Bland patienter med misslyckad tidigare anti-TNF-behandling uppnåddes remission i vecka 52 av 3 % på placebo och 10 % på adalimumab.

Patienter från studierna UC-I och UC-II hade möjlighet att övergå till en öppen långvarig förlängningsstudie (UC III). Efter tre års behandling med adalimumab fortsatte 75 % (301/402) att vara i klinisk remission enligt partiell Mayo-poäng.

Frekvens av sjukhusinläggningar

Under 52 veckor av studie UC-I och UC-II observerades lägre frekvenser av sjukhusinläggningar av alla orsaker och sjukhusinläggningar relaterade till ulcerös kolit för armen som behandlades med adalimumab jämfört med placeboarmen. Antalet sjukhusinläggningar av alla orsaker i gruppen som fick behandling med adalimumab var 0,18 per patientår jämfört med 0,26 per patientår i placebogruppen och motsvarande siffror för sjukhusinläggningar relaterade till ulcerös kolit var 0,12 per patientår jämfört med 0,22 per patientår.

Livskvalitet

I studie UC-II resulterade behandling med adalimumab i förbättringar av poängen i frågeformuläret om inflammatorisk tarmsjukdom (IBDQ).

Uveit

Säkerhet och effekt med adalimumab utvärderades hos vuxna patienter med icke-infektiös intermediär uveit, posterior uveit och panuveit, exklusive patienter med isolerad främre uveit, i två randomiserade, dubbelmaskerade, placebokontrollerade studier (UV I och II). Patienterna fick placebo eller adalimumab med en initial dos på 80 mg följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter den initiala dosen. Samtidiga stabila doser av ett icke-biologiskt immunsuppressivt läkemedel tilläts.

Studie UV I utvärderade 217 patienter med aktiv uveit trots behandling med kortikosteroider (peroralt prednison vid en dos på 10 till 60 mg/dag). Alla patienter fick en standardiserad 2-veckorsdos med prednison 60 mg/dag vid inträde i studien följt av ett obligatoriskt nedtrappningsschema, med fullständigt kortikosteroidavbrott vid vecka 15.

Studie UV II utvärderade 226 patienter med inaktiv uveit som krävde kronisk kortikosteroidbehandling (peroralt prednison 10 till 35 mg/dag) vid baslinjen för att kontrollera deras sjukdom. Patienterna genomgick därefter ett obligatoriskt nedtrappningsschema, med fullständigt kortikosteroidavbrott vid vecka 19.

Det primära effekteresultatmåttet i båda studierna var ”tid till behandlingssvikt”. Behandlingssvikt definierades av ett multikomponentutfall baserat på inflammatorisk korioretinala och/eller inflammatoriska retinala kärlesioner, cellgrad i främre kammaren (Anterior Chamber, AC), grumling i

glaskroppen (vitreal haze, VH) och bästa korrigerade synskärpa (best corrected visual acuity, BCVA).

Patienter som fullföljde studie UV I och UV II var lämpade att inkluderas i en okontrollerad långvarig förlängningsstudie med en ursprungligen planerad varaktighet på 78 veckor. Patienterna tilläts fortsätta med studieläkemedlet efter vecka 78 tills de hade tillgång till adalimumab.

Klinisk respons

Resultat från båda studierna visade en statistiskt signifikant minskning av risk för behandlingssvikt hos patienter som behandlades med adalimumab jämfört med patienter som fick placebo (se tabell 24). Båda studierna visade en tidig och bibehållen effekt från adalimumab på frekvensen av behandlingssvikt jämfört med placebo (se figur 2).

Tabell 24.
Tid till behandlingssvikt i studie UV I och UV II

Analys behandling	n	Svikt N (%)	Mediantid till svikt (månader)	Riskkvot ^a	KI 95 % för riskkvot ^a	p-värde ^b
tid till behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 i studie UV I						
primär analys (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	122 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
tid till behandlingssvikt vid eller efter vecka 2 i studie UV II						
primär analys (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

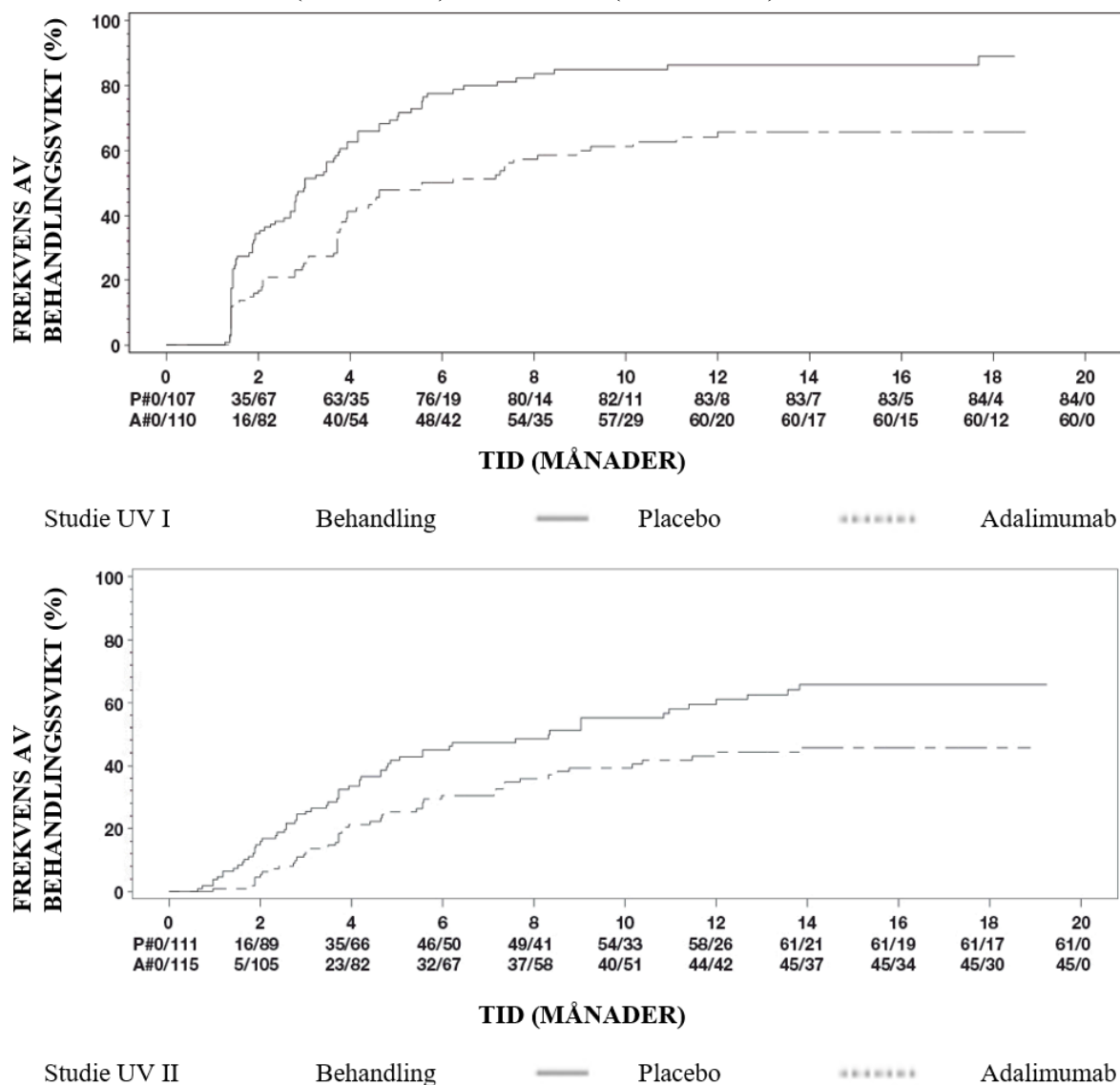
Obs! Behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I), eller vid eller efter vecka 2 (studie UV II), räknades som händelse. Avhopp på grund av andra orsaker än behandlingssvikt censurerades vid tidpunkten för avhoppet.

^a Riskkvot för adalimumab jämfört med placebo från proportionell riskregression med behandling som faktor.

^b 2-sidigt P-värde från log rank-test.

^c NE = ej uppskattningsbar (not estimable). Färre än hälften av patienterna i riskzonen hade en händelse.

Figur 2: Kaplan-Meier-kurvor som sammanfattar tid till behandlingsvikt på eller efter vecka 6 (studie UV I) eller vecka 2 (studie UV II)



Obs! P# = Placebo (antal händelser/antal i riskzonen); A# = adalimumab (antal händelser/antal i riskzonen).

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

Av de 424 patienter som ingick i den okontrollerade långvariga förlängningen av studie UV I och UV II, ansågs 60 patienter vara olämpliga (t.ex. på grund av avvikelser eller på grund av komplikationer sekundärt till diabetisk retinopati, på grund av starrkirurgi eller vitrektomi) och exkluderades från den primära effektanalysen. Av de 364 återstående patienterna uppnådde 269 utvärderbara patienter (74 %) 78 veckors öppen behandling med adalimumab. Baserat på metod med observation av data var 216 (80,3 %) i vila (inga aktiva inflammatoriska lesioner, AC-cellgrad $\leq 0,5+$, VH-grad $\leq 0,5+$) med en samtidig

steroiddos på $\leq 7,5$ mg per dag, och 178 (66,2 %) i steroidfri vila. BCVA antingen förbättrades eller bibehölls (< 5 bokstävers försämring) för 88,6 % av ögonen vid vecka 78. Data efter vecka 78 överensstämde i allmänhet med dessa resultat men antalet inkluderade patienter minskade efter denna tid. Sammantaget, av de patienter som avbröt studien, avbröt 18 % deltagande på grund av biverkningar och 8 % på grund av otillräcklig respons på behandling med adalimumab.

Livskvalitet

Patientrapporterade utfall avseende synrelaterad funktion mättes i båda kliniska studier med hjälp av Nationella institutets frågeformulär med 25 frågor om visuell funktion (National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire, NEI VFQ-25). Adalimumab hade numeriskt fördel för majoriteten av delpoängerna med statistiskt signifikanta medelskillnader för allmän syn, ögonsmärta, närseende, psykisk hälsa och totalpoäng i studie UV I, och för allmän syn och psykisk hälsa i studie UV II. Synrelaterade effekter var inte numeriskt fördelaktigt för adalimumab för färgseende i studie UV I eller för färgseende, perifer syn och närseende i studie UV II.

Immunogenicitet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eftersom immunogenicitetsanalyser är produktspecifika, är en jämförelse med antikropps-förekomst från andra produkter inte tillämplig.

Pediatriisk population

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

Säkerheten och effekten av adalimumab utvärderades i två studier (pJIA I och II) hos barn med aktiv polyartikulär eller polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, som hade en mängd olika JIA-debuttyper (oftast reumatoid faktor-negativ eller positiv polyartrit och förlängd oligoartrit).

pJIA I

Säkerheten och effekten av adalimumab utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, parallellgrupperad multicenterstudie hos 171 barn (4-17 år) med polyartikulär JIA. I den öppna inledningsfasen (Open Label Lead In, OL LI) stratifierades patienterna till två grupper, MTX-behandlade (metotrexatbehandlade) eller icke-MTX-behandlade. Patienter som befann sig i icke-MTX-stratumet var antingen MTX-naiva eller hade avbrutit MTX minst två veckor före administrering av studieläkemedel. Patienterna stod kvar på stabila doser av NSAID:er och/eller prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eller högst 10 mg/dag). I OL LI-fasen fick alla patienter 24 mg/m² upp till maximalt 40 mg adalimumab varannan vecka i 16 veckor. Fördelningen av patienter efter ålder och minimi-, median- och maximidos som erhöles under OL LI-fasen presenteras i tabell 25.

Tabell 25

Fördelning av patienter enligt ålder och adalimumabdosis som erhöles under OL LI-fasen

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

Patienter som uppvisade en pediatriisk ACR 30-respons vid vecka 16 var lämpade att randomiseras till den dubbelblinda (DB) fasen och fick antingen 24 mg/m² adalimumab upp till maximalt 40 mg, eller placebo varannan vecka i ytterligare 32 veckor eller tills sjukdomsskov. Kriterier för sjukdomsskov definierades som en försämring på ≥ 30 % från baslinjen i ≥ 3 av 6 kärnkriterier för pediatriisk ACR, ≥ 2 aktiva leder och en förbättring på > 30 % för högst 1 av 6 kriterier. Efter 32 veckor eller vid sjukdomsskov var patienterna lämpade att inkluderas i den öppna förlängningsfasen.

Tabell 26

Ped ACR 30-responser i JIA-studien

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

sjukdomsskov				
--------------	--	--	--	--

^a Ped ACR 30/50/70-responser vecka 48 signifikant större än hos placebobehandlade patienter

^b $p = 0,015$

^c $p = 0,031$

Bland dem med respons vid vecka 16 ($n = 144$) kvarstod den pediatrika ACR 30/50/70/90-responsen i upp till sex år i den öppna förlängningsfasen hos patienter som fick adalimumab under hela studien. Totalt 19 patienter, varav 11 i åldersgruppen 4 till 12 år vid baslinjen och 8 i åldersgruppen 13 till 17 år vid baslinjen, behandlades 6 år eller längre.

Responserna var generellt bättre och färre patienter utvecklade antikroppar vid behandling med kombinationen adalimumab och MTX jämfört med adalimumab ensamt. Med hänsyn till dessa resultat rekommenderas Yuflyma för användning i kombination med MTX och för användning som monoterapi hos patienter för vilka MTX inte är lämpligt (se avsnitt 4.2).

pJIA II

Säkerheten och effekten av adalimumab utvärderades i en öppen multicenterstudie hos 32 barn ($2 < 4$ år eller 4 år och äldre som väger < 15 kg) med måttlig till svår aktiv polyartikulär JIA. Patienterna fick 24 mg/m² kroppsytta (Body Surface Area, BSA) adalimumab upp till maximalt 20 mg varannan vecka som en singeldos via subkutan injektion under minst 24 veckor. Under studien använde de flesta patienter metotrexat samtidigt, med färre patienter som rapporterade användning av kortikosteroider eller NSAID:er.

Vid vecka 12 och vecka 24 var PedACR30-responsen 93,5 % respektive 90,0 % med hjälp av metod med observation av data. Andelen patienter med PedACR50/70/90 vid vecka 12 och vecka 24 var 90,3 %/61,3 %/38,7 % respektive 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Bland dem med respons (pediatrisk ACR 30) vid vecka 24 ($n = 27$ av 30 patienter) bibehölls de pediatrika ACR 30-responserna i upp till 60 veckor i den öppna förlängningsfasen hos patienter som fick adalimumab under hela denna tidsperiod. Totalt behandlades 20 patienter i 60 veckor eller längre.

Entesitrelaterad artrit

Säkerheten och effekten av adalimumab utvärderades i en randomiserad, dubbelblind multicenterstudie hos 46 pediatrika patienter (6 till 17 år) med måttlig entesitrelaterad artrit. Patienterna randomiserades till att få antingen 24 mg/m² kroppsytta (BSA) adalimumab upp till maximalt 40 mg, eller placebo varannan vecka i 12 veckor. Den dubbelblinda perioden följs av en öppen period (Open Label, OL) under vilken patienterna fick 24 mg/m² BSA av adalimumab upp till maximalt 40 mg varannan vecka subkutan i upp till ytterligare 192 veckor. Det primära resultatmåttet var den procentuella förändringen från baslinjen till vecka 12 i antalet aktiva leder med artrit (svullnad som inte berodde på deformitet eller leder med rörelseförlust plus smärta och/eller ömhet), vilket uppnåddes med en genomsnittlig procentuell minskning på - 62,6 % (median procentuell förändring -88,9 %) hos patienter i adalimumabgruppen jämfört med - 11,6 % (median procentuell förändring -50,0 %) hos patienter i placebogruppen. Förbättringen av antalet aktiva leder med artrit bibehölls under OL till och med vecka 156 för 26 av 31 (84 %) patienter i adalimumabgruppen som var kvar i studien. Även om det inte var statistiskt signifikant uppvisade majoriteten av patienterna klinisk förbättring med avseende på sekundära resultatmått såsom antal ställen med entesit, antal ömma leder (Tender Joint Count, TJC), antal svullna leder (Swollen joint Count, SJC), pediatrik ACR 50-respons och pediatrik ACR 70-respons.

Pediatrik plackpsoriasis

Effekten av adalimumab utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad studie av 114

pediatriska patienter från 4 års ålder med svår kronisk plackpsoriasis (definierat som PGA ≥ 4 eller > 20 % BSA-engagemang eller > 10 % BSA-engagemang med mycket tjocka lesioner eller PASI ≥ 20 eller ≥ 10 med kliniskt relevant ansikts-, köns- eller hand-/fotengagemang) som var otillräckligt kontrollerade med topikal behandling och helioterapi eller fototerapi.

Patienterna 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 varannan vecka (upp till 25 mg). Vid vecka 16 hade fler patienter som randomiserats till adalimumab 0,8 mg/kg en positiv effektrespons (t.ex. PASI 75) än de som randomiserats till 0,4 mg/kg varannan vecka eller metotrexat.

Tabell 27
Effektresultat för pediatrisk plackpsoriasis efter 16 veckor

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg varannan vecka N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Klar/minimal ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)
^a MTX = metotrexat		
^b P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg jämfört med MTX		
^c P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg jämfört med MTX		

Patienter som uppnådde PASI 75 och PGA klar eller minimal avbröts från behandlingen i upp till 36 veckor och övervakades för förlust av sjukdomskontroll (dvs. en försämring av PGA med minst 2 grader). Patienterna behandlades sedan på nytt med adalimumab 0,8 mg/kg varannan vecka i ytterligare 16 veckor och responsfrekvenser som observerades under återbehandling var liknande med dem under den föregående dubbelblinda perioden: PASI 75-respons på 78,9 % (15 av 19 patienter) och PGA klar eller minimal hos 52,6 % (10 av 19 patienter).

I den öppna perioden av studien, bibehölls PASI 75-responser och PGA klar eller minimal i upp till ytterligare 52 veckor utan några nya säkerhetsfynd.

Ungdomar med hidradenitis suppurativa

Det finns inga kliniska studier med adalimumab hos ungdomar med HS. Effekten av adalimumab för behandling av ungdomar med HS förutspås baserat på det påvisade förhållandet mellan effekt och exponeringsrespons hos vuxna HS-patienter och sannolikheten för att sjukdomsförloppet, patofysiologin och läkemedelseffekterna är väsentligen lika med den hos vuxna vid samma exponeringsnivåer. Säkerhet med den rekommenderade adalimumabdosen i populationen ungdomar med HS är baserad på säkerhetsprofilen för korsindikation för adalimumab hos både vuxna och pediatriska patienter vid liknande eller tätare doser (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk Crohns sjukdom

Adalimumab utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, klinisk multicenterstudie utformad för att utvärdera effekt och säkerhet av induktions- och underhållsbehandling med doser som är beroende av kroppsvikt (< 40 kg eller ≥ 40 kg) hos 192 pediatriska patienter i åldrarna 6 och 17 år (inklusive) med måttlig till svår Crohns sjukdom (Crohns) definierad som poäng på sjukdomsaktivitetsindex för pediatrisk Crohns sjukdom (Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) > 30 poäng. Patienterna var tvungna att ha fått konventionell behandling som misslyckats (inklusive en kortikosteroid och/eller en immunmodulator) för Crohns sjukdom. Patienter kan också ha tidigare förlorat respons till eller varit intoleranta mot infliximab.

Alla patienter fick öppen induktionsbehandling med en dos baserad på deras kroppsvikt vid baslinjen: 160

mg vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2 för patienter ≥ 40 kg och 80 mg respektive 40 mg för patienter < 40 kg

Vid vecka 4 randomiserades patienterna i förhållandet 1:1 baserat på sin kroppsvikt vid den tidpunkten till underhållsregimerna med antingen låg dos eller standarddos som det visas i tabell 28.

Tabell 28 Underhållsregim

Patient Vikt	Låg dos	Standard Dos
< 40 kg	10 mg varannan vecka	20 mg varannan vecka
≥ 40 kg	20 mg varannan vecka	40 mg varannan vecka

Effektresultat

Studiens primära resultatmått var klinisk remission vid vecka 26, definierat som PCDAI-poäng ≤ 10 .

Frekvenser för klinisk remission och klinisk respons (definierat som en minskning av PCDAI-poäng med minst 15 poäng från baslinjen) presenteras i tabell 29. Frekvensen för utsättande av kortikosteroider eller immunmodulerare presenteras i tabell 30.

Tabell 29 Pediatrik CD-studie PCDAI klinisk remission och respons			
	Standarddos 40/20 mg varannan vecka N = 93	Låg dos 20/10 mg varannan vecka N = 95	P-värde*
Vecka 26			
Klinisk remission	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinisk respons	59,1 %	48,4 %	0,073
Vecka 52			
Klinisk remission	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinisk respons	41,9 %	28,4 %	0,038
* p-värde för jämförelse av standarddos jämfört med lågdos.			

Tabell 30 Pediatrik CD-studie Utsättning av kortikosteroider eller immunmodulerare och fistelremission			
	Standarddos 40/20 mg varannan vecka N = 33	Låg dos 20/10 mg varannan vecka N = 38	P-värde ¹
Utsättande av kortikosteroider			
Vecka 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Vecka 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Utsättande av immunmodulerare²	N = 60	N = 57	
Vecka 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistelremission³	N = 15	N = 21	
Vecka 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Vecka 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p-värde för jämförelse av standarddos jämfört med lågdos.

² Immunsuppressiv behandling kunde endast avbrytas vid eller efter vecka 26 enligt provarens bedömning om patienten uppfyllde det kliniska responskriteriet

³ definierat som en stängning av alla dränerande fistlar vid baslinjen under minst 2 på varandra följande besök efter baslinjen

Statistiskt signifikanta öknings (förbättring) från baslinjen till vecka 26 och 52 i BMI och längdhastighet observerades för båda behandlingsgrupperna.

Statistiskt och kliniskt signifikanta förbättringar från baslinjen observerades också i båda behandlingsgrupperna för livskvalitetsparametrar (inklusive IMPACT III).

Etthundra patienter (n=100) från den pediatrika CD-studien fortsatte i en öppen långvarig förlängningsstudie. Efter fem års behandling med adalimumab fortsatte 74,0% (37/50) av de 50 patienter som var kvar i studien att vara i klinisk remission och 92,0% (46/50) av patienterna fortsatte ha klinisk respons enligt PCDAI.

Pediatrika patienter med ulcerös kolit

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

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

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

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

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

Effektresultat

De ko-primära effektmåten i studien var klinisk remission enligt PMS (definierat som PMS ≤ 2 och ingen

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

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

Tabell 31: Klinisk remission enligt PMS vid 8 veckor

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

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

Tabell 32: Effektnresultat vid 52 veckor

	Adalimumab^a Maximalt 40 mg varannan vecka N = 31	Adalimumab^b Maximalt 40 mg varje vecka N = 31
Klinisk remission hos vecka 8 PMS-responders	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinisk respons hos vecka 8 PMS-responders	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Slemhinnelekning hos vecka 8 PMS-responders	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinisk remission hos vecka 8 PMS-remittenter	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Kortikosteroidfri remission hos vecka 8 PMS-responders ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka ^b adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka ^c Hos patienter som fick samtidig behandling med kortikosteroider vid baslinjen Obs: Patienter med saknade värden vecka 52 eller som randomiserades till att få åter- induktions- eller underhållsbehandling ansågs vara icke-responders för vecka 52-endpoints		

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

Tabell 33: Utforskande endpoint-resultat enligt PUCAI

	Vecka 8	
	Adalimumab^a Maximalt 160 mg vecka 0/placebo vecka 1 N = 30	Adalimumab^{b, c} Maximalt 160 mg vecka 0 och vecka 1 N = 47
Klinisk remission enligt PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Kliniskt svar enligt PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Vecka 52	
	Adalimumab^d Maximalt 40 mg varannan vecka N = 31	Adalimumab^e Maximalt 40 mg varje vecka N = 31
Klinisk remission enligt PUCAI hos vecka 8 PMS-responders	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Kliniskt svar enligt PUCAI hos vecka 8 PMS-responders	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1 och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2		

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

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

Livskvalitet

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

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

Pediatrisk uveit

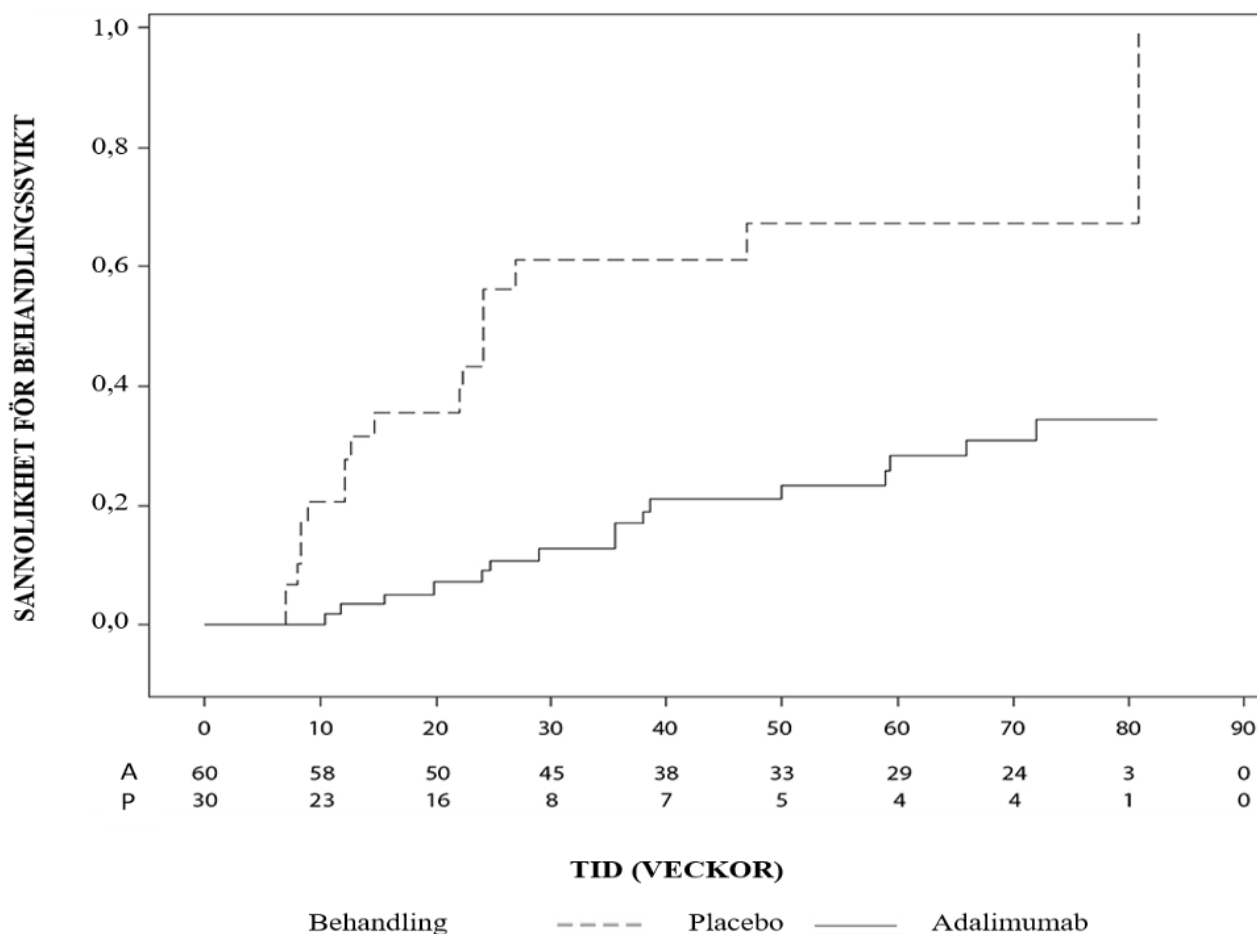
Säkerheten och effekten av adalimumab utvärderades i en randomiserad, dubbelmaskerad, kontrollerad studie med 90 pediatriska patienter från 2 till < 18 års ålder med aktiv JIA-förknippad icke-infektiös främre uveit som var refraktär mot minst 12 veckors metotrexatbehandling. Patienterna fick antingen placebo eller 20 mg adalimumab (om < 30 kg) eller 40 mg adalimumab (om ≥ 30 kg) varannan vecka i kombination med sin dos vid baslinjen med metotrexat.

Det primära resultatmålet var ”tid till behandlingssvikt”. Kriterierna för att fastställa behandlingssvikt var försämring eller ihållande icke-förbättring av okulär inflammation, partiell förbättring med utveckling av ihållande okulär komorbiditet eller försämring av okulära komorbiditeter, icke-tillåten användning av samtidiga läkemedel, och behandlingsuppehåll under en längre tidsperiod.

Klinisk respons

Adalimumab fördröjde signifikant tiden till behandlingssvikt, jämfört med placebo (se figur 3, $P < 0,0001$ från log-ranktest). Mediantiden till behandlingssvikt var 24,1 veckor för patienter som behandlades med placebo, medan mediantiden till behandlingssvikt inte var uppskattningsbar för patienter som behandlades med adalimumab eftersom mindre än hälften av dessa patienter upplevde behandlingssvikt. Adalimumab minskade signifikant risken för behandlingssvikt med 75 % i jämförelse med placebo, vilket visas av riskkvoten (hazard ratio, HR) ($HR = 0,25$ [95 % KI: 0,12, 0,49]).

Figur 3: Kaplan-Meier-kurvor som sammanfattar tid till behandlingssvikt i den pediatrika uveitstudien



Obs! P = Placebo (antal i riskzonen); A = Adalimumab (antal i riskzonen).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Efter subkutan administrering av en singeldos på 40 mg var absorptionen och distributionen av adalimumab långsam, och maximala serumkoncentrationer uppnåddes cirka fem dagar efter administrering. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten för adalimumab uppskattad från tre studier efter en 40 mg subkutan singeldos var 64 %. Efter intravenösa singeldoser på mellan 0,25 och 10 mg/kg var koncentrationerna dosproportionella. Efter doser på 0,5 mg/kg (ca 40 mg) varierade clearance mellan 11 och 15 ml/timme, distributionsvolymen (V_{ss}) varierade från 5 till 6 liter och den genomsnittliga terminalfashalveringstiden var cirka två veckor. Koncentrationerna av adalimumab i synovialvätska från flera patienter med reumatoid artrit varierade mellan 31-96 % av koncentrationerna i serum.

Efter subkutan administrering av 40 mg adalimumab varannan vecka till vuxna patienter med reumatoid artrit (RA) var medelvärdet för dalkoncentrationen vid steady-state cirka 5 µg/ml (utan samtidig metotrexat) respektive 8 till 9 µg/ml (med samtidig metotrexat). Dalvärdena för adalimumab i serum vid steady-state ökade i stort sett proportionellt med dosen efter subkutan dosering med 20, 40 och 80 mg varannan vecka och varje vecka.

Efter administrering av 24 mg/m² (maximalt 40 mg) subkutant varannan vecka till patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (JIA) som var 4 till 17 år var genomsnittligt värde för

dalkoncentrationen vid steady-state (mätt från vecka 20 till 48) för adalimumab i serum $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102 % CV) för adalimumab utan samtidig metotrexat och $10,9 \pm 5,2$ (47,7 % CV) med samtidig metotrexat.

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

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

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

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

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

Hos vuxna patienter med hidradenitis suppurativa uppnådde en dos på 160 mg adalimumab vid vecka 0 följt av 80 mg vid vecka 2 dalkoncentrationer av adalimumab i serum på cirka 7 till 8 µg/ml vid vecka 2 och vid vecka 4. Den genomsnittliga dalkoncentrationen vid steady-state vid vecka 12 till och med vecka 36 var cirka 8 till 10 µg/ml under behandling med adalimumab 40 mg varje vecka.

Exponeringen för adalimumab hos patienter med HS i ungdomsålder förutsågs med hjälp av populationsfarmakokinetisk modellering och simulering baserat på korsindikationsfarmakokinetik hos andra pediatrika patienter (pediatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artrit, pediatrisk Crohns sjukdom och entesitrelaterad artrit). Det rekommenderade doseringsschemat för HS i ungdomsålder är 40 mg varannan vecka. Eftersom exponeringen för adalimumab kan påverkas av kroppsstorleken kan ungdomar med högre kroppsvikt och otillräcklig respons ha nytta av att få den rekommenderade dosen för vuxna på 40 mg varje vecka.

Hos patienter med Crohns sjukdom uppnår laddningsdosen 80 mg adalimumab vid vecka 0 följt av 40 mg adalimumab vid vecka 2 dalkoncentrationer av adalimumab i serum på cirka 5,5 µg/ml under induktionsperioden. En laddningsdos på 160 mg adalimumab vid vecka 0 följt av 80 mg adalimumab vid vecka 2 uppnår dalkoncentrationer av adalimumab på cirka 12 µg/ml under induktionsperioden. Medelvärde för dalkoncentrationer vid steady-state på cirka 7 µg/ml observerades hos patienter med Crohns sjukdom som fick en underhållsdos på 40 mg adalimumab varannan vecka.

Hos pediatrika patienter med måttlig till svår Crohns sjukdom var induktionsdosen av adalimumab vid öppen behandling 160/80 mg eller 80/40 mg vid vecka 0 respektive 2, beroende av en kroppsviktsgrens på 40 kg. Vid vecka 4 randomiserades patienterna i förhållandet 1:1 till antingen standarddos för underhållsbehandling (40/20 mg varannan vecka) eller lågdos (20/10 mg varannan vecka) baserat på deras kroppsvikt. Medelvärde ($\pm$ standardavvikelse) för dalkoncentrationer av adalimumab i serum som uppnåddes vid vecka 4 var $15,7 \pm 6,6$ µg/ml för patienter ≥ 40 kg (160/80 mg) och $10,6 \pm 6,1$ µg/ml för patienter < 40 kg (80/40 mg).

För patienter som stod kvar på sin randomiserade behandling var medelvärde ($\pm$ standardavvikelse) för dalkoncentrationerna av adalimumab vid vecka 52 $9,5 \pm 5,6$ $\mu\text{g/ml}$ för standarddosgruppen och $3,5 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ för lågdosgruppen. Medelvärde för dalkoncentrationerna bibehölls hos patienter som fortsatte att få behandling med adalimumab i 52 veckor. För patienter som fick upptrappad dos från varannan vecka till varje vecka var medelvärde ($\pm$ standardavvikelse) för serumkoncentrationer av adalimumab vid vecka 52 $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, varje vecka) och $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, varje vecka).

Hos patienter med ulcerös kolit uppnår en laddningsdos på 160 mg adalimumab vid vecka 0 följt av 80 mg adalimumab vid vecka 2 dalkoncentrationer av adalimumab i serum på cirka 12 $\mu\text{g/ml}$ under induktionsperioden. Medelvärde för dalkoncentrationer vid steady-state på cirka 8 $\mu\text{g/ml}$ observerades hos patienter med ulcerös kolit som fick en underhållsdos på 40 mg adalimumab varannan vecka.

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

Hos vuxna patienter med uveit resulterade en laddningsdos på 80 mg adalimumab vid vecka 0 följt av 40 mg adalimumab varannan vecka med början vid vecka 1 i ett medelvärde för steady-state-koncentrationer på cirka 8 till 10 $\mu\text{g/ml}$.

Exponeringen för adalimumab hos patienter med pediatrik uveit förutsågs med hjälp av populationsfarmakokinetisk modellering och simulering baserat på korsindikationsfarmakokinetik hos andra pediatrika patienter (pediatrik psoriasis, juvenil idiopatisk artrit, pediatrik Crohns sjukdom och entesitrelaterad artrit). Inga kliniska exponeringsdata finns tillgängliga för användning av en laddningsdos hos barn < 6 år. De förutspådda exponeringarna indikerar att i frånvaro av metotrexat kan en laddningsdos leda till en initial ökning av systemisk exponering.

Populationsfarmakokinetisk och farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering och simulering förutspådde jämförbar exponering för och effekt av adalimumab hos patienter behandlade med 80 mg varannan vecka jämfört med 40 mg varje vecka (inklusive vuxna patienter med RA, HS, ulcerös kolit, Crohns sjukdom eller Ps, patienter med HS i ungdomsålder och pediatrika patienter ≥ 40 kg med CD och UC).

Exponerings-responsförhållande i pediatrik population

Baserat på data från kliniska prövningar hos patienter med JIA (pJIA och entesitrelaterad artrit) fastställdes ett exponerings-responsförhållande mellan plasmakoncentrationer och PedACR 50-respons. Den uppenbara plasmakoncentrationen av adalimumab som ger halva den maximala sannolikheten för PedACR 50-respons (EC50) var 3 $\mu\text{g/ml}$ (95 % KI: 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

Exponerings-responsförhållande mellan adalimumabkoncentration och effekt hos pediatrika patienter med svår kronisk plackpsoriasis fastställdes för PASI 75 respektive PGA klar eller minimal. PASI 75 och PGA klar eller minimal ökade med ökande adalimumabkoncentrationer, båda med en liknande uppenbar EC50 på cirka 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (95 % KI 0,4–47,6 respektive 1,9–10,5).

Eliminering

Populationsfarmakokinetiska analyser med data från över 1 300 RA-patienter visade en trend mot högre uppenbar clearance av adalimumab med ökande kroppsvikt. Efter justering för viktskillnader verkade kön

och ålder ha en 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 lever- eller njurfunktion

Adalimumab har inte studerats hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ättiksyra
Natriumacetattrihydrat
Glycin
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.
Förvara den förfyllda sprutan eller förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

En förfylld spruta eller förfylld injektionspenna med Yuflyma kan förvaras vid temperaturer på maximalt 25 °C i upp till 31 dagar. Den förfyllda sprutan/injektionspennan måste skyddas från ljus och kasseras om den inte använts inom 31-dagarsperioden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Yuflyma 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Injektionsvätska, lösning, i en förfylld spruta (typ I glas) med en kolv (bromobutyl gummi) och en nål med ett nålhätta (termoplastisk elastomer).

Förpackningar med:

- 1 förfylld spruta (0,4 ml steril lösning) med 2 spritsuddar.
- 2 förfyllda sprutor (0,4 ml steril lösning) vardera med 1 spritsudd.
- 4 förfyllda sprutor (0,4 ml steril lösning) vardera med 1 spritsudd.
- 6 förfyllda sprutor (0,4 ml steril lösning) vardera med 1 spritsudd.

Yuflyma 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta med nålskydd

Sprutan är gjord av typ I glas med en kolv (bromobutyl gummi) och en nål med nålhätta (termoplastisk elastomer).

Förpackningar med:

- 1 förfylld spruta med nålskydd (0,4 ml steril lösning) med 2 spritsuddar.
- 2 förfyllda sprutor med nålskydd (0,4 ml steril lösning) vardera med 1 spritsudd.
- 4 förfyllda sprutor med nålskydd (0,4 ml steril lösning) vardera med 1 spritsudd.
- 6 förfyllda sprutor med nålskydd (0,4 ml steril lösning) vardera med 1 spritsudd.

Yuflyma 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna, innehållande en förfylld spruta. Injektionspennan är avsedd för användning av patient.

Sprutan inuti injektionspennan är tillverkad av typ 1-glas med en kolvpropp (bromobutylgummi) och en nål med ett nålskydd (termoplastisk elastomer).

Förpackningar med:

- 1 förfylld injektionspenna (0,4 ml steril lösning) med 2 spritsuddar.
- 2 förfyllda injektionspennor (0,4 ml steril lösning) vardera med 1 spritsudd.
- 4 förfyllda injektionspennor (0,4 ml steril lösning) vardera med 1 spritsudd.
- 6 förfyllda injektionspennor (0,4 ml steril lösning) vardera med 1 spritsudd.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Yuflyma 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

EU/1/20/1513/001

EU/1/20/1513/002
EU/1/20/1513/003
EU/1/20/1513/004

Yuflyma 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta med nålskydd

EU/1/20/1513/005
EU/1/20/1513/006
EU/1/20/1513/007
EU/1/20/1513/008

Yuflyma 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

EU/1/20/1513/009
EU/1/20/1513/010
EU/1/20/1513/011
EU/1/20/1513/012

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11 februari 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Yuflyma 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Yuflyma 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Yuflyma 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje förfylld spruta 0,8 ml singeldos innehåller 80 mg adalimumab.

Yuflyma 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje förfylld injektionspenna 0,8 ml singeldos innehåller 80 mg adalimumab.

Adalimumab är en rekombinant human monoklonal antikropp framställd i äggstocksceller från kinesisk hamster.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion)

Klar till något opaliserande, färglös till svagt brun vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

Yuflyma i kombination med metotrexat är indicerat för:

- behandling av måttlig till svår, aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter när andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel, inklusive metotrexat, inte haft tillräcklig effekt.
- behandling av svår, aktiv och progredierande reumatoid artrit hos vuxna som inte tidigare behandlats med metotrexat.

Yuflyma kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

Adalimumab har visats minska progressionstakten för ledskada mätt med slätröntgen och förbättra den fysiska funktionen, när det ges i kombination med metotrexat.

Psoriasis

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

Yuflyma är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv hidradenitis suppurativa (HS) (acne inversa) hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med otillräcklig respons på konventionell systemisk HS-behandling (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Crohns sjukdom

Yuflyma är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom hos vuxna patienter som inte har svarat, trots en fullständig och adekvat behandling med en kortikosteroid och/eller ett immunsuppressivt medel, eller som är intoleranta mot eller har medicinska kontraindikationer för sådana behandlingar.

Pediatrik Crohns sjukdom

Yuflyma är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom hos pediatrika patienter (från 6 års ålder) som svarat otillräckligt på konventionell behandling, inklusive primär nutritionsbehandling och en kortikosteroid och/eller en immunmodulator, eller som är intoleranta mot eller har kontraindikationer för sådana behandlingar.

Ulcerös kolit

Yuflyma är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv ulcerös kolit hos vuxna patienter som inte har svarat tillräckligt på konventionell behandling, inklusive kortikosteroider och 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA), eller som är intoleranta mot eller har medicinska kontraindikationer för sådana behandlingar.

Pediatrika patienter med ulcerös kolit

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

Uveit

Yuflyma är indicerat för behandling av icke-infektiös intermediär uveit, bakre uveit och panuveit hos vuxna patienter med otillräcklig respons på kortikosteroider, hos patienter där man behöver vara återhållsam med kortikosteroidbehandling eller när kortikosteroidbehandling är olämplig.

Pediatrik uveit

Yuflyma är indicerat för behandling av pediatrik kronisk icke-infektiös främre uveit hos barn från 2 års ålder som inte har svarat tillräckligt på eller som är intoleranta mot konventionell behandling, eller när konventionell behandling är olämplig.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Yuflyma ska inledas och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av diagnos och behandling av tillstånd för vilka Yuflyma är indicerat. Oftalmologer rekommenderas att rådgöra med lämplig specialist innan behandling med Yuflyma påbörjas (se avsnitt 4.4). Patienter som behandlas med Yuflyma ska ges ett särskilt patientkort.

Efter korrekt utbildning i injektionsteknik kan patienterna själva injicera Yuflyma, om deras läkare anser att det är lämpligt och med medicinsk uppföljning vid behov.

Under behandling med Yuflyma ska andra samtidiga behandlingar (t.ex. kortikosteroider och/eller immunmodulerande medel) optimeras.

Dosering

Reumatoid artrit

Rekommenderad dos av Yuflyma 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 Yuflyma.

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

Vid monoterapi kan vissa patienter, som upplever en minskad respons på Yuflyma 40 mg varannan vecka, ha nytta av en ökning av dosen till 40 mg adalimumab varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Tillgängliga data tyder på att den kliniska responsen vanligtvis uppnås inom 12 veckors behandling. Fortsatt behandling ska omprövas, om patienten inte har svarat inom denna tidsperiod.

Psoriasis

Rekommenderad dos av Yuflyma för vuxna patienter är en initial dos på 80 mg subkutan, följt av 40 mg subkutan som ges varannan vecka med början en vecka efter den initiala dosen. Yuflyma 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta och/eller förfylld penna finns tillgänglig för underhållsdosen.

Fortsatt behandling efter 16 veckor ska noggrant omprövas, om patienten inte har svarat inom denna tidsperiod.

Efter 16 veckor kan patienter med otillräcklig respons på Yuflyma 40 mg varannan vecka ha nytta av en ökning av dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. Nyttan och riskerna med fortsatt behandling med 40 mg en gång i veckan eller 80 mg varannan vecka ska noggrant omprövas hos patienter med otillräcklig respons efter dosökning (se avsnitt 5.1). Om adekvat respons uppnås med 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka, kan dosen därefter minskas till 40 mg varannan vecka.

Hidradenitis suppurativa

Rekommenderad dosregim för Yuflyma för vuxna patienter med hidradenitis suppurativa (HS) är 160 mg initialt vid dag 1 (ges som två 80 mg injektioner på en dag eller som en 80 mg injektion per dag under två på varandra följande dagar), följt av 80 mg två veckor senare på dag 15. Två veckor senare (dag 29) fortsätt med en dos på 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. Behandling med antibiotika kan vid behov fortsätta under behandlingen med Yuflyma. Det rekommenderas att patienten dagligen använder en topikal antiseptisk lösning på sina HS-lesioner under behandling med Yuflyma.

Fortsatt behandling efter 12 veckor ska noggrant omprövas, om ingen förbättring ses hos patienten inom denna tidsperiod.

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

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

Crohns sjukdom

Den rekommenderade induktionsdosen av Yuflyma för vuxna patienter med måttlig till svår, aktiv Crohns sjukdom är 80 mg vecka 0 följt av 40 mg vecka 2. Om det är nödvändigt med ett snabbare svar på behandlingen kan dosen 160 mg vecka 0 (givet som två 80 mg injektioner på en dag eller som en 80 mg injektioner per dag i två dagar i följd), 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 via subkutan injektion. Alternativt, om en patient har slutat ta Yuflyma och tecken och symtom på sjukdom återkommer, kan Yuflyma återinsättas. Erfarenheten är begränsad från återinsättning efter mer än 8 veckor sedan föregående dos.

Under underhållsbehandling kan kortikosteroider trappas ned i enlighet med kliniska riktlinjer.

Vissa patienter som upplever en minskad respons på Yuflyma 40 mg varannan vecka, kan ha nytta av en ökning av dosen till 40 mg Yuflyma varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Vissa patienter som inte har svarat på behandlingen vid vecka 4, kan ha nytta av fortsatt underhållsbehandling till och med vecka 12. Fortsatt behandling ska noggrant omprövas, om patienten inte har svarat inom denna tidsperiod.

Ulcerös kolit

Rekommenderad induktionsdos av Yuflyma för vuxna patienter med måttlig till svår ulcerös kolit är 160 mg vid vecka 0 (ges som två 80 mg injektioner på en dag eller som en 80 mg injektioner per dag under två på varandra följande dagar) och 80 mg vid vecka 2. Efter induktionsbehandling är den rekommenderade dosen 40 mg varannan vecka via subkutan injektion.

Under underhållsbehandling kan kortikosteroider trappas ned i enlighet med kliniska riktlinjer.

Vissa patienter som upplever en minskad respons på Yuflyma 40 mg varannan vecka, kan ha nytta av en ökning av dosen till 40 mg Yuflyma varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Tillgängliga data tyder på att klinisk respons vanligtvis uppnås inom 2–8 veckors behandling. Behandling med Yuflyma ska inte fortsätta, om patienten inte har svarat inom denna tidsperiod.

Uveit

Rekommenderad dos av Yuflyma för vuxna patienter med uveit är en initial dos på 80 mg, följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter den initiala dosen. Yuflyma 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta och/eller förfylld penna finns tillgänglig för underhållsdosen. Det finns begränsad erfarenhet av att påbörja behandling med enbart adalimumab. Behandling med Yuflyma kan inledas i kombination med kortikosteroider och/eller med andra icke-biologiska immunmodulerande medel.

Samtidig behandling med kortikosteroider kan trappas ned i enlighet med klinisk praxis, med början två veckor efter påbörjad behandling med Yuflyma.

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

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs.

Nedsatt njur- och/eller leverfunktion

Adalimumab har inte studerats i dessa patientpopulationer. Inga dosrekommendationer kan ges.

Pediatrik population

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

Säkerhet och effekt för Yuflyma hos barn i åldern 4-17 år har fastställts för plackpsoriasis. Den rekommenderade dosen av Yuflyma är upp till maximalt 40 mg per dos.

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

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

Rekommenderad dos av Yuflyma är 80 mg vid vecka 0, följt av 40 mg varannan vecka med början vid vecka 1 via subkutan injektion.

Hos ungdomar med otillräcklig respons på Yuflyma 40 mg varannan vecka, kan en ökning av dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka övervägas.

Behandling med antibiotika kan vid behov fortsätta under behandling med Yuflyma. Det rekommenderas att patienten dagligen använder en topikal antiseptisk tvättlösning på sina HS-lesioner under behandling med Yuflyma.

Fortsatt behandling efter 12 veckor ska noggrant omprövas, om ingen förbättring ses hos patienten inom denna tidsperiod.

Om behandlingen avbryts kan Yuflyma återinsättas vid behov.

Nytan och risken med fortsatt långtidsbehandling ska utvärderas regelbundet (se data för vuxna i avsnitt 5.1)

Det finns ingen relevant användning av adalimumab för barn under 12 år för denna indikation.

Pediatrik Crohns sjukdom

Rekommenderad dos av Yuflyma för patienter med Crohns sjukdom från 6 till 17 års ålder baseras på kroppsvikt (tabell 1). Yuflyma administreras via subkutan injektion.

Tabell 1. Adalimumabdos för pediatrika patienter med Crohns sjukdom

Patientens vikt	Induktionsdos	Underhållsdos med start vecka 4
< 40 kg	• 40 mg vid vecka 0 och 20 mg vid vecka 2 Om det finns behov av ett snabbare behandlingssvar, kan följande dos användas (med medvetenhet om att risken för biverkningar kan vara högre vid användning av den högre induktionsdosen): • 80 mg vid vecka 0 och 40 mg vid vecka 2	20 mg varannan vecka
≥ 40 kg	• 80 mg vid vecka 0 och 40 mg vid vecka 2 Om det finns behov av ett snabbare behandlingssvar, kan följande dos användas (med medvetenhet om att risken för biverkningar kan vara högre vid användning av den högre induktionsdosen): • 160 mg vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2	40 mg varannan vecka

Patienter med otillräcklig respons kan ha nytta av en ökad dos:

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

Fortsatt behandling ska övervägas noga hos en patient utan respons vid vecka 12.

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

Pediatrika patienter med ulcerös kolit

Den rekommenderade dosen av Yuflyma för patienter 6–17 år med ulcerös kolit baseras på kroppsvikt (tabell 2). Yuflyma administreras via subkutan injektion.

Tabell 2. Yuflyma doseringen för pediatrika patienter med ulcerös kolit

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

* Pediatrika patienter som fyller 18 år medan de står på Yuflyma ska fortsätta med sin ordinerade underhållsdos.

Fortsatt behandling efter 8 veckor bör övervägas noggrant för patienter som inte visar tecken på svar inom denna tidsperiod.

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

Pediatrik uveit

Rekommenderad dos av Yuflyma för pediatrika patienter med uveit från 2 års ålder baseras på kroppsvikt

(tabell 3). Yuflyma administreras via subkutan injektion.

Vid pediatrik saknas erfarenhet av behandling med adalimumab utan samtidig behandling med metotrexat.

Tabell 3. Dos av Yuflyma för pediatrika patienter med uveit

Patientens vikt	Doseringsregim
< 30 kg	20 mg varannan vecka i kombination med metotrexat
≥ 30 kg	40 mg varannan vecka i kombination med metotrexat

När behandling med Yuflyma påbörjas kan en laddningsdos på 40 mg för patienter < 30 kg eller 80 mg för patienter ≥ 30 kg administreras en vecka innan underhållsbehandling påbörjas. Det finns inga tillgängliga kliniska data om användning av en laddningsdos av adalimumab hos barn < 6 år (se avsnitt 5.2).

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

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

Administreringssätt

Yuflyma administreras via subkutan injektion.

Fullständiga instruktioner för administrering finns i bipacksedeln.

Yuflyma finns tillgängligt i andra styrkor och förpackningsstorlekar.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

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

Infektioner

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

Behandling med Yuflyma ska inte påbörjas hos patienter med aktiva infektioner, inklusive kroniska eller lokala infektioner, förrän infektionerna är under kontroll. Hos patienter som har exponerats för tuberkulos och patienter som har rest i områden med hög risk för tuberkulos eller endemiska mykoser, såsom histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos, ska risk och nytta med behandling med Yuflyma övervägas innan behandling påbörjas (se *Andra opportunistiska infektioner*).

Patienter som utvecklar en ny infektion under behandling med Yuflyma ska övervakas noggrant och genomgå en fullständig diagnostisk utvärdering. Administrering av Yuflyma ska avbrytas om en patient utvecklar en ny allvarlig infektion eller sepsis och lämplig antimikrobiell eller antimykotisk behandling ska sättas in tills infektionen är under kontroll. Läkare ska iakttä försiktighet när behandling med Yuflyma övervägs till patienter med återkommande infektioner i anamnesen eller med underliggande tillstånd som kan medföra ökad infektionskänslighet, inklusive samtidig användning av immunsuppressiva läkemedel.

Allvarliga infektioner

Allvarliga infektioner, inklusive sepsis, på grund av bakteriella och mykobakteriella infektioner, invasiva svamp-, parasit- och virusinfektioner samt andra opportunistiska infektioner såsom listerios, legionellos och pneumocystis har rapporterats hos patienter som får adalimumab.

Andra allvarliga infektioner som observerats i kliniska prövningar är lunginflammation, pyelonefrit, septisk artrit och septikemi. Sjukhusinläggning eller dödlig utgång förknippad med infektioner har rapporterats.

Tuberkulos

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

Innan behandling med Yuflyma påbörjas måste alla patienter utvärderas för både aktiv och inaktiv ("latent") tuberkulosinfektion. Denna utvärdering ska omfatta en detaljerad medicinsk bedömning av patientens anamnes på tuberkulos eller eventuell tidigare exponering för personer med aktiv tuberkulos och tidigare och/eller pågående immunsuppressiv behandling. Lämpliga screeningtester (t.ex. tuberkulinhudtest och lungröntgen) ska utföras på alla patienter (lokala rekommendationer kan gälla). Det rekommenderas att genomförandet och resultaten av dessa tester registreras på patientkortet. Förskrivare påminns om risken för falskt negativa tuberkulintestresultat, särskilt hos patienter som är svårt sjuka eller immunsupprimerade.

Om aktiv tuberkulos diagnostiseras får behandling med Yuflyma inte påbörjas (se avsnitt 4.3).

I alla situationer som beskrivs nedan ska nytta/risk-förhållandet för behandlingen noggrant övervägas.

Om latent tuberkulos misstänks ska en läkare med erfarenhet av behandling av tuberkulos konsulteras.

Om latent tuberkulos diagnostiseras, måste lämplig behandling med anti-tuberkulosprofylax initieras innan behandling med Yuflyma påbörjas, och i enlighet med lokala rekommendationer.

Behandling med anti-tuberkulosprofylax ska också övervägas innan behandling med Yuflyma påbörjas hos patienter med flera eller signifikanta riskfaktorer för tuberkulos, trots ett negativt test för tuberkulos, och hos patienter med anamnes på latent eller aktiv tuberkulos hos vilka en adekvat behandlingskur inte kan bekräftas.

Trots profylaktisk behandling mot tuberkulos har fall av reaktiverad tuberkulos förekommit hos patienter

som behandlats med adalimumab. Vissa patienter som framgångsrikt har behandlats för aktiv tuberkulos har utvecklat tuberkulos igen under behandling med adalimumab.

Patienter ska instrueras att söka medicinsk rådgivning om tecken/symtom som tyder på en tuberkulosinfektion (t.ex. ihållande hosta, avmagring/viktninskning, lätt feber, håglöshet) inträffar under eller efter behandling med Yuflyma.

Andra opportunistiska infektioner

Opportunistiska infektioner, inklusive invasiva svampinfektioner, har observerats hos patienter som får adalimumab. Dessa infektioner har inte konsekvent identifierats hos patienter som tar TNF-antagonister och detta har resulterat i förseningar av lämplig behandling, vilket ibland haft dödlig utgång.

Hos patienter som utvecklar tecken och symtom såsom feber, sjukdomskänsla, viktninskning, svettningar, hosta, dyspné och/eller lunginfiltrat eller annan allvarlig systemisk sjukdom, med eller utan samtidig chock, ska en invasiv svampinfektion misstänkas och administreringen av Yuflyma omedelbart avbrytas. Diagnos och administrering av empirisk antimykotisk behandling till dessa patienter ska ske i samråd med en läkare med expertis inom vård av patienter med invasiva svampinfektioner.

Reaktivering av hepatit B-virus

Reaktivering av hepatit B har förekommit hos patienter som är kroniska bärare av detta virus (dvs. ytantigenpositiva) och som får en TNF-antagonist inklusive adalimumab. Vissa fall har haft dödlig utgång. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Yuflyma påbörjas. För patienter som testar positivt för hepatit B-infektion rekommenderas konsultation med en läkare med expertis inom behandling av hepatit B.

Bärare av HBV som behöver behandling med Yuflyma ska övervakas noggrant för tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och i flera månader efter avslutad behandling. Adekvata data saknas från behandling av patienter som är bärare av HBV och som i samband med behandling med TNF-antagonister fått antiviral behandling, för att förhindra HBV-reaktivering. Hos patienter som utvecklar HBV-reaktivering, ska behandling med Yuflyma avbrytas och effektiv antiviral behandling med lämplig understödjande behandling sättas in.

Neurologiska händelser

TNF-antagonister inklusive adalimumab har i sällsynta fall förknippats med nydebuterade eller förvärrade kliniska symtom och/eller radiografiska belägg för demyeliniserande sjukdom i centrala nervsystemet, inklusive multipel skleros och optisk neurit, samt perifer demyeliniserande sjukdom, inklusive Guillain-Barrés syndrom. Förskrivare ska iaktta försiktighet när de överväger att använda Yuflyma till patienter med tidigare existerande eller nyligen debuterad demyeliniserande sjukdom i centrala eller perifera nervsystemet. Utsättning av Yuflyma ska övervägas om någon av dessa sjukdomar utvecklas. Det finns ett känt samband mellan intermediär uveit och centrala demyeliniserande sjukdomar. Neurologisk utvärdering ska utföras hos patienter med icke-infektiös intermediär uveit, innan behandling med Yuflyma påbörjas och regelbundet under behandlingen, för att bedöma om det finns några tidigare existerande eller nydebuterade centrala demyeliniserande sjukdomar.

Allergiska reaktioner

Allvarliga allergiska reaktioner förknippade med adalimumab var sällsynta under kliniska prövningar. Icke-allvarliga allergiska reaktioner förknippade med adalimumab var ovanliga under kliniska prövningar. Rapporter om allvarliga allergiska reaktioner inklusive anafylaxi har erhållits efter administrering av adalimumab. Om en anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig allergisk reaktion inträffar, ska

administreringen av Yuflyma avbrytas omedelbart och lämplig behandling sätts in.

Immunsuppression

I en studie med 64 patienter med reumatoid artrit som behandlades med adalimumab, sågs inga tecken på minskad fördröjd överkänslighet, sänkta immunglobulinnivåer eller förändringar i antalet effektor T-, B- och NK-celler, monocyter/makrofager och neutrofiler.

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

I de kontrollerade delarna av kliniska prövningar med TNF-antagonister har fler fall av maligniteter, inklusive lymfom, observerats hos patienter som fått en TNF-antagonist jämfört med kontrollpatienter. Förekomsten var dock sällsynt. Efter godkännande för försäljning har fall av leukemi rapporterats hos patienter som behandlats med en TNF-antagonist. Det finns en ökad bakgrundsrisik för lymfom och leukemi hos patienter med reumatoid artrit med långvarig, högaktiv, inflammatorisk sjukdom, vilket komplicerar riskuppskattningen. Med nuvarande kunskap kan en möjlig risk för utveckling av lymfom, leukemi och andra maligniteter hos patienter som behandlas med en TNF-antagonist inte uteslutas.

Maligniteter, vissa med dödlig utgång, har rapporterats hos barn, ungdomar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlats med TNF-antagonister (initiering av behandling $\leq$ 18 års ålder), inklusive adalimumab efter marknadsintroduktion. Ungefär hälften av fallen var lymfom. De andra fallen representerade en rad olika maligniteter och omfattade sällsynta maligniteter som vanligtvis förknippas med immunsuppression. En risk för utveckling av maligniteter hos barn och ungdomar som behandlas med TNF-antagonister kan inte uteslutas.

Sällsynta fall av hepatosplenärt T-cellslymfom har efter marknadsintroduktionen identifierats hos patienter som behandlats med adalimumab. Denna sällsynta typ av T-cellslymfom har ett mycket aggressivt sjukdomsförlopp och är vanligtvis dödlig. Vissa av dessa hepatosplenära T-cellslymfom med adalimumab har förekommit hos unga vuxna patienter som samtidigt behandlats med azatioprin eller 6-merkaptopurin för inflammatorisk tarmsjukdom. Den potentiella risken med kombinationen av azatioprin eller 6-merkaptopurin och Yuflyma ska noggrant övervägas. En risk för utveckling av hepatosplenärt T-cellslymfom hos patienter som behandlas med Yuflyma kan inte uteslutas (se avsnitt 4.8).

Inga studier har utförts som inkluderar patienter med malignitet i anamnesen eller hos vilka behandling med adalimumab fortsatt efter utveckling av malignitet. Därför ska ytterligare försiktighet iaktas vid övervägande av behandling med Yuflyma för dessa patienter (se avsnitt 4.8).

Alla patienter, särskilt patienter med anamnes på omfattande immunsuppressiv behandling eller psoriasispatienter med anamnes på PUVA-behandling, ska undersökas för förekomst av icke-melanom hudcancer före och under behandling med Yuflyma. Melanom och Merkelcellskarcinom har också rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonister inklusive adalimumab (se avsnitt 4.8).

I en explorativ klinisk prövning som utvärderade användningen av en annan TNF-antagonist, infliximab, hos patienter med måttlig till svår kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL), rapporterades fler maligniteter, huvudsakligen i lungan eller huvud och hals, hos infliximab-behandlade patienter jämfört med kontrollpatienter. Alla patienter hade anamnes på att vara storrökare. Därför bör försiktighet iaktas vid användning av någon TNF-antagonist till KOL-patienter, liksom till patienter med ökad risk för malignitet orsakad av storrökning.

Med aktuella data är det inte känt om behandling med adalimumab påverkar risken för utveckling av dysplasi eller koloncancer. Alla patienter med ulcerös kolit som löper ökad risk för dysplasi eller kolonkarcinom (till exempel patienter med långvarig ulcerös kolit eller primär skleroserande kolangit) eller som tidigare haft dysplasi eller kolonkarcinom bör undersökas regelbundet med avseende på dysplasi

före behandling och under hela sjukdomsförloppet. Denna undersökning bör omfatta koloskopi och biopsier enligt lokala rekommendationer.

Hematologiska reaktioner

Sällsynta rapporter om pancytopeni, inklusive aplastisk anemi, har rapporterats med TNF-antagonister. Hematologiska biverkningar, inklusive medicinskt signifikant cytopeni (t.ex. trombocytopeni, leukopeni) har rapporterats med adalimumab. Alla patienter ska uppmanas att omedelbart uppsöka läkare om de utvecklar tecken och symtom som tyder på blod dyskrasier (t.ex. ihållande feber, blåmärken, blödning, blekhet) under behandling med Yuflyma. Utsättande av Yuflyma-behandling bör övervägas hos patienter med bekräftade signifikanta hematologiska avvikelser.

Vaccinationer

Liknande antikroppssvar som mot standardtyperna av det 23-valenta pneumokockvaccinet och trivalenta influensavirusvaccinet observerades i en studie hos 226 vuxna patienter med reumatoid artrit som behandlades med adalimumab eller placebo. Inga data finns tillgängliga om sekundär överföring av infektion av levande vacciner hos patienter som får adalimumab.

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

Patienter som behandlas med Yuflyma kan få samtidiga vaccinationer, med undantag för levande vacciner. Administrering av levande vacciner (t.ex. BCG-vaccin) till spädbarn som exponerats för adalimumab i livmodern rekommenderas inte under 5 månader efter moderns sista adalimumabinjektion under graviditeten.

Kronisk hjärtsvikt

I en klinisk prövning med en annan TNF-antagonist har förvärrad kronisk hjärtsvikt och ökad mortalitet på grund av kronisk hjärtsvikt observerats. Fall av förvärrad kronisk hjärtsvikt har också rapporterats hos patienter som får adalimumab. Yuflyma ska användas med försiktighet hos patienter med lindrig hjärtsvikt (NYHA klass I/II). Yuflyma är kontraindicerat vid måttlig till svår hjärtsvikt (se avsnitt 4.3). Behandling med Yuflyma måste avbrytas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade symtom på kronisk hjärtsvikt.

Autoimmuna processer

Behandling med Yuflyma kan resultera i att autoimmuna antikroppar bildas. Inverkan av långtidsbehandling med adalimumab på utvecklingen av autoimmuna sjukdomar är okänd. Om en patient utvecklar symtom som tyder på lupusliknande syndrom efter behandling med Yuflyma och är positiv för antikroppar mot dubbelsträngat DNA, ska fortsatt behandling med Yuflyma inte ges (se avsnitt 4.8).

Samtidig administrering av biologiska DMARDs eller TNF-antagonister

Allvarliga infektioner sågs i kliniska studier med samtidig användning av anakinra och en annan TNF-antagonist, etanercept, utan någon ytterligare klinisk fördel jämfört med enbart etanercept. På grund av biverkningsbilderna som observerats vid kombinationsbehandling med etanercept och anakinra, kan liknande toxiciteter också uppstå vid kombination med anakinra och andra TNF-antagonister. Kombinationen av adalimumab och anakinra rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av adalimumab och andra biologiska DMARD:er (t.ex. anakinra och abatacept) 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 avseende säkerhet vid kirurgiska ingrepp hos patienter som behandlas med adalimumab. Den långa halveringstiden för adalimumab ska beaktas om ett kirurgiskt ingrepp planeras. En patient som behöver opereras under behandling med Yuflyma ska övervakas noggrant med avseende på infektioner och lämpliga åtgärder ska vidtas. Det finns begränsad erfarenhet avseende säkerhet hos patienter som genomgår artroplastik under pågående adalimumab-behandling.

Tunntarmsobstruktion

Uteblivet svar på behandling av Crohns sjukdom kan indikera närvaro av fast fibrotisk striktur som kan kräva kirurgisk behandling. Tillgängliga data tyder på att adalimumab inte förvärrar eller orsakar strikturer.

Äldre

Frekvensen av allvarliga infektioner hos adalimumab-behandlade personer över 65 år (3,7 %) var högre än hos patienter under 65 år (1,5 %). Några av infektionerna hade dödlig utgång. Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt infektionsrisken vid behandling av äldre.

Pediatrik population

Se Vaccinationer ovan.

Natriuminnehåll

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Adalimumab i monoterapi och i kombination med metotrexat har studerats hos patienter med reumatoid artrit, polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och psoriasisartrit. Antikroppsbildningen var lägre när adalimumab gavs tillsammans med metotrexat jämfört med användning som 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 adalimumab och anakinra rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 "Samtidig administrering av biologiska DMARD:er eller TNF-antagonister").

Kombinationen av adalimumab och abatacept rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 "Samtidig administrering av biologiska DMARD:er eller TNF-antagonister").

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska överväga att använda adekvat preventivmetod för att förhindra graviditet och fortsätta att använda detta i minst fem månader efter den sista behandlingen med Yuflyma.

Graviditet

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

I ett prospektivt kohortregister inkluderades 257 kvinnor med reumatoid artrit (RA) eller Crohns sjukdom (Crohns) som behandlades med adalimumab åtminstone under den första trimestern och 120 kvinnor med RA eller Crohns som inte behandlades med adalimumab. Det primära resultatmåttet var prevalensen av större medfödda missbildningar. Frekvensen graviditeter som ledde till minst ett levande fött spädbarn med en större missbildning var 6/69 (8,7 %) hos kvinnorna med RA som behandlades med adalimumab och 5/74 (6,8 %) hos kvinnorna med obehandlad RA (ojusterad oddskvot 1,31, 95 % KI 0,38-4,52) och 16/152 (10,5 %) hos de kvinnor med Crohns som behandlades med adalimumab och 3/32 (9,4 %) av kvinnorna med obehandlad Crohns (ojusterad oddskvot 1,14, 95 % KI 0,31-4,16). Justerad oddskvot (med hänsyn till skillnader vid baslinjen) var 1,10 (95% KI 0,45-2,73) med RA och Crohns kombinerat. Det fanns inga distinkta skillnader mellan kvinnor som behandlades med adalimumab och obehandlade kvinnor för de sekundära resultatmåtteten spontana aborter, smärre missbildningar, för tidig förlossning, födelsestorlek och allvarliga eller opportunistiska infektioner och inga dödfödselar eller maligniteter rapporterades. Tolkningen av data kan påverkas på grund av studiens metodologiska begränsningar, inklusive liten gruppstorlek och icke-randomiserad design.

I en utvecklingstoxicitetsstudie på apor sågs inga tecken på maternell toxicitet, embryotoxicitet eller teratogenicitet. Prekliniska data avseende toxicitet efter födseln för adalimumab saknas (se avsnitt 5.3).

På grund av dess hämning av TNF α kan adalimumab som administreras under graviditet påverka det normala immunsvaret hos det nyfödda barnet. Adalimumab ska endast användas under graviditet om det finns ett uttalat behov.

Adalimumab kan överföras via placenta till serum hos nyfödda barn som fötts av kvinnor som behandlats med adalimumab under graviditet. Följaktligen kan dessa spädbarn löpa ökad risk för infektion. Administrering av levande vacciner (t.ex. BCG-vaccin) till spädbarn som exponerats för adalimumab i livmodern rekommenderas inte under 5 månader efter moderns sista adalimumabinjektion under graviditeten.

Amning

Begränsad information från publicerad litteratur tyder på att adalimumab utsöndras i bröstmjolk vid mycket låga koncentrationer. Koncentrationerna av adalimumab i bröstmjolk var 0,1 % till 1 % av moderns serumnivå. Vid peroral administrering genomgår immunglobulin G-proteiner proteolys i magtarmkanalen och har dålig biotillgänglighet. Inga effekter förväntas på ammade nyfödda/spädbarn. Följaktligen kan Yuflyma användas under amning.

Fertilitet

Prekliniska data om fertilitetseffekter av adalimumab finns inte tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yuflyma har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel och nedsatt syn kan uppträda efter administrering av Yuflyma (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Adalimumab studerades hos 9 506 patienter i pivotala kontrollerade och öppna studier i upp till 60 månader eller mer. Dessa studier omfattade patienter med reumatoid artrit med kortvarig och långvarig sjukdom, juvenil idiopatisk artrit (polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit) såväl som patienter med axial spondylartrit (ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS), psoriasisartrit, Crohns sjukdom, ulcerös kolit, psoriasis, hidradenitis suppurativa och uveit. De pivotala kontrollerade studierna omfattade 6 089 patienter som fick adalimumab och 3 801 patienter som fick placebo eller en aktiv komparator under den kontrollerade perioden.

Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar under den dubbelblinda, kontrollerade delen av de pivotala studierna var 5,9 % för patienter som tog adalimumab och 5,4 % för kontrollbehandlade patienter.

De vanligaste rapporterade biverkningarna är infektioner (såsom nasofaryngit, övre luftvägsinfektion och bihåleinflammation), reaktioner vid injektionsstället (erytem, klåda, blödning, smärta eller svullnad), huvudvärk och muskuloskeletal smärta.

Allvarliga biverkningar har rapporterats för adalimumab. TNF-antagonister, såsom adalimumab, påverkar immunsystemet och deras användning kan påverka kroppens försvar mot infektion och cancer. Dödliga och livshotande infektioner (inklusive sepsis, opportunistiska infektioner och TBC), reaktivering av hepatit B-virus (HBV) och olika maligniteter (inklusive leukemi, lymfom och hepatosplenärt T-cellslymfom) har också rapporterats vid användning av adalimumab.

Allvarliga hematologiska, neurologiska och autoimmuna reaktioner har också rapporterats. Dessa omfattar sällsynta rapporter om pancytopeni, aplastisk anemi, centrala och perifera demyeliniserande händelser och rapporter om lupus, lupusrelaterade tillstånd och Stevens-Johnsons syndrom.

Pediatrisk population

I allmänhet var biverkningarna hos pediatrika patienter likartade de som sågs hos vuxna patienter, både med avseende på frekvens och typ.

Lista över biverkningar i tabellform

Följande lista över biverkningar är baserad på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenhet efter introduktion för försäljning och visas efter organsystemklass och frekvens i tabell 4 nedan: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna enligt fallande svårighetsgrad. Den högsta frekvensen som ses bland de olika indikationerna har inkluderats. En asterisk (*) visas i kolumnen för organsystemklass om ytterligare information finns på annan plats i avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8.

Tabell 4 Biverkningar

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Luftvägsinfektioner (inklusive nedre och övre luftvägsinfektion, pneumoni, sinuit, faryngit, nasofaryngit och herpesviruspneumoni)
	Vanliga	Systemiska infektioner (inklusive sepsis, candida och influensa),

		intestinala infektioner (inklusive viral gastroenterit), hud- och mjukdelsinfektioner (inklusive paronyki, cellulit, impetigo, nekrotiserande fasciit och herpes zoster), öroninfektioner, oral infektioner (inklusive herpes simplex, oral herpes och tandinfektioner), infektioner i fortplantningsorganen (inklusive vulvovaginal svampinfektion), urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit), svampinfektioner, ledinfektioner
	Mindre vanliga	Neurologiska infektioner (inklusive virusmeningit), opportunistiska infektioner och tuberkulos (inklusive koccidioidomykos, histoplasmos och infektion orsakad av mycobacterium avium-komplex), bakteriella infektioner, ögoninfektioner, divertikulit ¹⁾
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Vanliga	Hudcancer exklusive melanom (inklusive basalcellscancer och skivepitelcancer), benign neoplasm
	Mindre vanliga	Lymfom**, tumör i solida organ (inklusive bröstcancer, lungtumör och sköldkörteltumör), melanom**
	Sällsynta	Leukemi ¹⁾
	Ingen känd frekvens	Hepatosplenärt T-cellslymfom ¹⁾ , Merkelcellskarcinom (neuroendokrin tumör i huden) ¹⁾ , Kaposi sarkom
Blodet och lymfsystemet*	Mycket vanliga	Leukopeni (inklusive neutropeni och agranulocytos), Anemi
	Vanliga	Leukocytos, Trombocytopeni
	Mindre vanliga	Idiopatisk trombocytopen purpura
	Sällsynta	Pancytopeni
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighet, allergier (inklusive säsongsbunden allergi)
	Mindre vanliga	Sarkoidos ¹⁾ , vaskulit
	Sällsynta	Anafylaxi ¹⁾
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Förhöjda lipider
	Vanliga	Hypokalemi förhöjda urinsyror, avvikande natrium i blod, hypokalcemi, hyperglykemi, hypofosfatemi,

		dehydrering
Psykiska störningar	Vanliga	Humörförändringar (inklusive depression), ångest, Sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Parestesier (inklusive hypoestesi), migrän, nervrotskompression
	Mindre vanliga	Cerebrovaskulär händelse ¹⁾ , tremor, neuropati
	Sällsynta	Multipel skleros, demyeliniserande sjukdomar (t.ex. optisk neurit, Guillain-Barrés syndrom) ¹⁾
Ögon	Vanliga	Synnedsättning, konjunktivit, blefarit, ögonsvullnad
	Mindre vanliga	Diplopi
Öron och balansorgan	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Dövhets, tinnitus
Hjärtat	Vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Hjärtinfarkt ¹⁾ , arytmi, kronisk hjärtsvikt
	Sällsynta	Hjärtstillestånd
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni, rodnad, hematom
	Mindre vanliga	Aortaaneurysm, vaskulär arteriell ocklusion, tromboflebit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Astma, dyspné, hosta
	Mindre vanliga	Pulmonell emboism ¹⁾ , interstitiell lungsjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom, pneumonit, pleurautgjutning ¹⁾
	Sällsynta	Pulmonell fibros ¹⁾
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärta, illamående och kräkningar
	Vanliga	GI-blödning, Dyspepsi gastroesofagal reflux sjukdom, Sicca syndrom
	Mindre vanliga	Pankreatit, dysfagi, ansiktsödem
	Sällsynta	Tarmperforation ¹⁾

Lever och gallvägar*	Mycket vanliga	Förhöjda leverenzym
	Mindre vanliga	Kolecystit och kolelitis, leversteatos, förhöjt bilirubin
	Sällsynta	Hepatit reaktivering av hepatit B ¹⁾ , autoimmun hepatit ¹⁾
	Ingen känd frekvens	Leversvikt ¹⁾
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag (inklusive exfoliativa hudutslag)
	Vanliga	Nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis (inklusive palmoplantar pustulös psoriasis) ¹⁾ , urtikaria, blåmärken (inklusive purpura), dermatit (inklusive eksem), sköra naglar, hyperhidros, alopeci ¹⁾ , pruritus
	Mindre vanliga	Nattsvettningar, ärr
	Sällsynta	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnsons syndrom ¹⁾ , angioödem ¹⁾ , kutan vaskulit ¹⁾ , lichenoid hudreaktion ¹⁾
	Ingen känd frekvens	Försämring av symtom på dermatomyosit ¹⁾
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta
	Vanliga	Muskelspasmer (inklusive förhöjt blodkreatininfosfokinas)
	Mindre vanliga	Rabdomyolys, systemisk lupus erythematosus
	Sällsynta	Lupus-liknande syndrom ¹⁾
Njurar och urinvägar	Vanliga	Försämrade njurfunktion, hematuri
	Mindre vanliga	Nokturi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Erektill dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*	Mycket vanliga	Reaktion vid injektionsstället (inklusive erytem vid injektionsstället)
	Vanliga	Bröstsmärta, ödem, feber ¹⁾
	Mindre vanliga	Inflammation
Undersökningar	Vanliga	Koagulations- och blödningsrubbningar (inklusive förlängd aktiverad partiell tromboplastintid), positivt autoantikroppstest (inklusive dubbelsträngad DNA-antikropp), förhöjt blodlaktatdehydrogenas
	Ingen känd frekvens	Viktökning ²⁾
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Försämrade läkningar

* ytterligare information finns på andra ställen i avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8

** inklusive öppna förlängningsstudier

¹⁾ inklusive spontana rapporteringsdata

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

Hidradenitis suppurativa

Säkerhetsprofilen för patienter med hidradenitis suppurativa som behandlades med adalimumab varje vecka överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för adalimumab.

Uveit

Säkerhetsprofilen för patienter med uveit som behandlades med adalimumab varannan vecka överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för adalimumab.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Reaktioner på injektionsstället

I de pivotala kontrollerade studierna med vuxna och barn utvecklade 12,9 % av patienterna som behandlades med adalimumab reaktioner vid injektionsstället (erytem och/eller klåda, blödning, smärta eller svullnad), jämfört med 7,2 % av patienterna som fick placebo eller aktiv kontroll. Reaktioner på injektionsstället krävde i allmänhet inte utsättning av läkemedlet.

Infektioner

I de pivotala kontrollerade studierna med vuxna och barn var infektionsfrekvensen 1,51 per patientår hos de patienter som behandlades med adalimumab och 1,46 per patientår hos patienter som behandlades med placebo och aktiv kontrollbehandling. Infektionerna bestod främst av nasofaryngit, övre luftvägsinfektion och bihåleinflammation. De flesta patienter fortsatte med adalimumab efter att infektionen hade försvunnit.

Incidensen av allvarliga infektioner var 0,04 per patientår hos patienter som behandlades med adalimumab och 0,03 per patientår hos patienter som behandlades med placebo och aktiv kontrollbehandling.

I kontrollerade och öppna studier hos vuxna och barn med adalimumab har allvarliga infektioner (inklusive dödliga infektioner, som förekom i sällsynta fall) rapporterats, vilket inkluderar rapporter om tuberkulos (inklusive miliärt och extrapulmonellt läge) och invasiva opportunistiska infektioner (t.ex. disseminerad eller extrapulmonell histoplasmos, blastomykos, koccidioidomykos, pneumocystis-pneumoni, kandidos, candidosis, aspergillos och listerios). De flesta fallen av tuberkulos inträffade inom de första åtta månaderna efter behandlingsstart och kan tänkas återspegla återfall av latent sjukdom.

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

Inga maligniteter observerades hos 249 pediatrika patienter med en exponering på 655,6 patientår i adalimumab studier hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit). Inga maligniteter observerades heller hos 192 pediatrika patienter med en exponering på 498,1 patientår under adalimumab studier hos pediatrika patienter med Crohns sjukdom.

Inga maligniteter observerades hos 77 pediatrika patienter med en exponering på 80,0 patientår under en adalimumab studie hos pediatrika patienter med kronisk plackpsoriasis. Inga maligniteter observerades hos 93 pediatrika patienter med en exponeringstid av 65,3 patientår i en adalimumab-studie hos pediatrika patienter med ulcerös kolit. Inga maligniteter observerades hos 60 pediatrika patienter med en exponering på 58,4 patientår under en adalimumab studie hos pediatrika patienter med uveit.

Under de kontrollerade delarna av de pivotala adalimumab studierna på vuxna med minst 12 veckors varaktighet hos patienter med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit, ankyloserande spondylit, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit, psoriasisartrit, psoriasis hidradenitis suppurativa, Crohns sjukdom, ulcerös kolit och uveit, maligniteter, utöver lymfom och icke-melanom hudcancer, observerades med en frekvens (95 % konfidensintervall) på 6,8 (4,4, 10,5) per 1 000 patientår bland 5 291 patienter som behandlades med adalimumab *jämfört med* en frekvens på 6,3 (3,4, 11,8) per 1 000 patientår bland 3 444 kontrollpatienter (medianbehandlingstiden 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 bland patienter som behandlades med adalimumab och 3,2 (1,3; 7,6) per 1 000 patientår bland kontrollpatienter. Av dessa hudcancerfall förekom skivepitelkarcinom med en frekvens (95 % konfidensintervall) på 2,7 (1,4, 5,4) per 1 000 patientår hos patienter som behandlades med adalimumab och 0,6 (0,1, 4,5) per 1 000 patientår bland kontrollpatienter. Frekvensen (95 % konfidensintervall) av lymfom var 0,7 (0,2; 2,7) per 1 000 patientår bland patienter som behandlades med adalimumab och 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 patientår bland kontrollpatienter.

När man kombinerar kontrollerade delar av dessa studier och pågående och avslutade öppna förlängningsstudier med en medianvaraktighet på cirka 3,3 år, inklusive 6 427 patienter och över 26 439 patientår av behandling, är den observerade frekvensen av maligniteter, förutom lymfom och icke-melanom hudcancer, cirka 8,5 per 1 000 patientår. Den observerade frekvensen av icke-melanom hudcancer är cirka 9,6 per 1 000 patientår och den observerade frekvensen av lymfom är cirka 1,3 per 1 000 patientår.

Efter godkännande för försäljning från januari 2003 till december 2010, främst hos patienter med reumatoid artrit, är den rapporterade frekvensen av spontant maligniteter cirka 2,7 per 1 000 patientår. De spontant rapporterade frekvenserna för icke-melanom hudcancer och lymfom är cirka 0,2 respektive 0,3 per 1 000 patientbehandlingsår (se avsnitt 4.4).

Sällsynta fall av hepatosplenärt T-cellslymfom har efter godkännande för försäljning identifierats hos patienter som behandlats med adalimumab (se avsnitt 4.4).

Autoantikroppar

Patienterna fick lämna serumprover som testades för autoantikroppar vid flera tidpunkter i reumatoid artrit-studie I – V. I dessa studier hade 11,9% av patienterna som behandlades med adalimumab och 8,1% av patienterna som behandlades med placebo och aktiv kontroll, och som hade negativa antinukleära antikroppstitrar vid baslinjen, positiva titrar vid vecka 24. Två av 3 441 patienter som behandlades med adalimumab i alla reumatoid artrit- och psoriasisartritstudier utvecklade kliniska tecken som tyder på nydebuterat lupusliknande syndrom. Patienterna förbättrades efter utsättande av behandlingen. Inga patienter utvecklade lupusnefrit eller symtom i centrala nervsystemet.

Lever och gallvägar

I kontrollerade fas 3-studier med adalimumab hos patienter med reumatoid artrit och psoriasisartrit med en kontrollperiod som sträcker sig från 4 till 104 veckor, förekom ALAT-stegringar $\geq 3 \times \text{ULN}$ (övre normalvärdet [upper limit of normal]) hos 3,7 % av patienterna som behandlades med adalimumab och 1,6 % av de kontrollbehandlade patienterna.

I kontrollerade fas 3-studier av adalimumab hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 4 till 17 år och patienter entesitrelaterad artrit som var 6 till 17 år, förekom ALAT-stegringar ≥ 3 x ULN hos 6,1 % av patienterna som behandlades med adalimumab och 1,3 % av de kontrollbehandlade patienterna. De flesta ALAT-stegringar inträffade vid samtidig metotrexatbehandling. Inga ALAT-stegringar ≥ 3 x ULN förekom i fas 3-studien av adalimumab hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 2 till < 4 år.

I kontrollerade fas 3-studier med adalimumab hos patienter med Crohns sjukdom och ulcerös kolit med en kontrollperiod på 4 till 52 veckor förekom ALAT-stegringar ≥ 3 x ULN hos 0,9 % av patienter som behandlades med adalimumab och 0,9 % av kontrollbehandlade patienter.

I fas 3-studien av adalimumab hos patienter med pediatrik Crohns sjukdom, som utvärderade effekt och säkerhet med två kroppsviktsjusterade underhållsdosregimer efter kroppsviktsjusterad induktionsbehandling med upp till 52 veckors behandling, förekom ALAT-stegringar ≥ 3 x ULN hos 2,6 % (5/192) av patienter av vilka 4 fick samtidiga immunsuppressiva medel vid baslinjen.

I kontrollerade fas 3-studier med adalimumab hos patienter med plackpsoriasis med en kontrollperiod som sträcker sig från 12 till 24 veckor, förekom ALAT-stegringar ≥ 3 x ULN hos 1,8 % av patienter som behandlades med adalimumab och 1,8 % av kontrollbehandlade patienter.

Inga ALAT-stegringar ≥ 3 X ULN inträffade i fas 3-studien av adalimumab hos pediatrika patienter med plackpsoriasis.

I kontrollerade studier med adalimumab (initiala doser på 160 mg vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2, följt av 40 mg varje vecka med början vid vecka 4), hos patienter med hidradenitis suppurativa med en kontrollperiod som omfattade 12 till 16 veckor, förekom ALAT-stegringar ≥ 3 x ULN hos 0,3 % av patienter som behandlades med adalimumab och 0,6 % av de kontrollbehandlade patienterna.

I kontrollerade studier med adalimumab (inledande doser på 80 mg vid vecka 0 följt av 40 mg varannan vecka med början vid vecka 1) hos vuxna patienter med uveit i upp till 80 veckor med en medianexponering på 166,5 dagar respektive 105,0 dagar hos adalimumabbehandlade respektive kontrollbehandlade patienter, förekom ALAT-stegringar ≥ 3 x ULN hos 2,4 % av patienter som behandlades med adalimumab respektive 2,4 % av kontrollbehandlade patienter.

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

Över alla indikationer i kliniska prövningar var patienter med förhöjt ALAT asymtomatiska och i de flesta fall var förhöjningarna övergående och försvann vid fortsatt behandling. Det har dock även förekommit rapporter efter marknadsintroduktion om leversvikt samt mindre allvarliga leversjukdomar som kan föregå leversvikt, såsom hepatit inklusive autoimmun hepatit, hos patienter som får adalimumab.

Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

I studier av vuxna patienter med Crohns sjukdom sågs högre incidens av maligna och allvarliga infektionsrelaterade biverkningar med kombinationen adalimumab och azatioprin/6-merkaptopurin

jämfört med adalimumab ensamt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, hämmare av tumörnekrosfaktor alfa (TNF- α). ATC-kod: L04AB04

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

Verkningsmekanism

Adalimumab binder specifikt till TNF och neutraliserar den biologiska funktionen hos TNF genom att blockera dess interaktion med TNF-receptorerna p55 och p75 på cellytan.

Adalimumab modulerar även biologiska svar som induceras eller regleras av TNF, inklusive förändringar i nivåerna av adhesionsmolekyler som ansvarar för leukocytmigration (ELAM-1, VCAM-1 och ICAM-1 med en IC₅₀ på 0,1–0,2 nM).

Farmakodynamisk effekt

Efter behandling med adalimumab observerades en snabb minskning av nivåerna av inflammationsreaktanter i akutfasen (C-reaktivt protein (CRP) och erytrocytsedimenteringshastighet (erythrocyte sedimentation rate, ESR)) och serumcytokiner (IL-6) jämfört med baslinjen hos patienter med reumatoid artrit. Serumnivåerna av matrixmetalloproteinaser (MMP-1 och MMP-3) som producerar vävnadsremodellering som ansvarar för broskdestruktion minskade också efter administrering av adalimumab. Patienter som behandlades med adalimumab upplevde vanligtvis en förbättring av hematologiska tecken på kronisk inflammation.

En snabb minskning av CRP-nivåerna observerades också hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, Crohns sjukdom, ulcerös kolit och hidradenitis suppurativa efter behandling med adalimumab. Hos patienter med Crohns sjukdom sågs en minskning av antalet celler som uttryckte inflammatoriska markörer i tjocktarmen, inklusive en signifikant minskning av uttryckande av TNF α . Endoskopiska studier av tarmslemhinna har visat tecken på slemhinneläkning hos patienter behandlade med adalimumab.

Klinisk effekt och säkerhet

Reumatoid artrit

Adalimumab utvärderades hos över 3 000 patienter i alla kliniska prövningar av reumatoid artrit. Effekten och säkerheten av adalimumab utvärderades i fem randomiserade, dubbelblinda och välkontrollerade studier. Vissa patienter behandlades i upp till 120 månader. Smärta vid injektionsstället från adalimumab 40 mg/0,4 ml utvärderades i två randomiserade, aktivt kontrollerade, enkelblinda, överkorsningsstudier med två perioder.

RA-studie I utvärderade 271 patienter, ≥ 18 år gamla, med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit som inte hade svarat på behandling med minst ett sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel och som haft otillräcklig effekt av metotrexat vid doser på 12,5 till 25 mg (10 mg om metotrexatintolerant) varje vecka och vars metotrexatdos förblev konstant på 10 till 25 mg varje vecka. Doser på 20, 40 eller 80 mg adalimumab eller placebo gavs varannan vecka i 24 veckor.

RA-studie II utvärderade 544 patienter, ≥ 18 år gamla, med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit som inte hade svarat på behandling med minst ett sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel. Doser på 20 eller 40 mg adalimumab gavs genom subkutan injektion varannan vecka och med placebo på alternativa veckor eller varje vecka i 26 veckor. Placebo gavs varje vecka under samma tidsperiod. Inga andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel var tillåtna.

RA-studie III utvärderade 619 patienter, ≥ 18 år gamla, med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit som inte svarat tillräckligt på metotrexat vid doser på 12,5 till 25 mg eller som varit intoleranta mot 10 mg metotrexat varje vecka. Det fanns tre grupper i denna studie. Den första fick placeboinjektioner varje vecka i 52 veckor. Den andra fick 20 mg adalimumab varje vecka i 52 veckor. Den tredje gruppen fick 40 mg adalimumab varannan vecka med placeboinjektioner på alternativa veckor. Efter att de första 52 veckorna fullbordats inkluderades 457 patienter i en öppen förlängningsfas där 40 mg adalimumab/MTX administrerades varannan vecka i upp till 10 år.

RA-studie IV bedömde främst säkerheten hos 636 patienter, ≥ 18 år gamla, med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit. Patienter fick antingen vara DMARD-naiva eller stå kvar på sin redan befintliga reumatologiska behandling, under förutsättning att behandlingen var stabil sedan minst 28 dagar. Dessa behandlingar 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 svår aktiv tidig reumatoid artrit (genomsnittlig sjukdomsvaraktighet kortare än 9 månader). Denna studie utvärderade effekten av behandling med adalimumab 40 mg varannan vecka i kombination med metotrexat, adalimumab 40 mg varannan vecka som monoterapi respektive metotrexat som monoterapi, för att minska tecken och symtom och progressionshastighet för lefskada vid reumatoid artrit i 104 veckor. Efter att de första 104 veckorna fullbordats inkluderades 497 patienter i en öppen förlängningsfas, där 40 mg adalimumab administrerades varannan vecka i upp till 10 år.

RA-studie VI och VII utvärderade 60 patienter med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit som var ≥ 18 år. Patienterna i studierna var antingen nuvarande användare av adalimumab 40 mg/0,8 ml och bedömde sin genomsnittliga smärta vid injektionsstället som minst 3 cm (på en VAS-skala på 0-10 cm) eller var biologiskt naiva patienter som påbörjade behandling med adalimumab 40 mg/0,8 ml. Patienterna randomiserades till att få en singeldos av adalimumab 40 mg/0,8 ml eller adalimumab 40 mg/0,4 ml, följt av en singelinjektion av den motsatta behandlingen vid nästa dos.

Det primära resultatmåttet i RA-studie I, II och III och det sekundära resultatmåttet i RA-studie IV var procentandelen patienter som uppnådde en ACR 20-respons (respons enligt amerikanska reumatologikollegiets [American College of Rheumatology, ACR] kriterier) vid vecka 24 eller 26. Det

primära resultatmåttet i RA-studie V var procentandelen patienter som uppnådde en ACR 50-respons vid vecka 52. RA-studie III och V hade ett ytterligare primärt resultatmått vid 52 veckor bestående av fördröjning av sjukdomsprogression (som fastställdes med röntgenresultat). RA-studie III hade också ett primärt resultatmått bestående av förändringar i livskvalitet. Det primära resultatmåttet i RA-studierna VI och VII var smärta vid injektionsstället omedelbart efter injektionen mätt med en VAS-skala på 0-10 cm.

ACR-respons

Andelen patienter som behandlades med adalimumab som uppnådde ACR 20-, 50- och 70-respons var konsekvent tvärsöver RA-studie I, II och III. Resultaten för dosen 40 mg varannan vecka sammanfattas i tabell 5.

Tabell 5.
ACR-respons i placebokontrollerade studier
(procentandel patienter)

Respons	RA-studie I ^{***}		RA-studie II ^{***}		RA-studie III ^{***}	
	Placebo MTX ^c n=200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 95	Placebo n = 95	Adalimumab ^b n = 95	Placebo MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 95
ACR 20						
6 månader	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 månader	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 månader	6,7	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 månader	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 månader	3,3 %	23,8 %	1,8	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 månader	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	4,5	23,2 %

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

^b 40 mg adalimumab administrerat varannan vecka

^c MTX = metotrexat

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

I RA-studie I-IV förbättrades alla enskilda komponenter i ACR-responskriterierna (antal ömma och svullna leder, läkarens och patientens bedömning av sjukdomsaktivitet och smärta, poäng på funktionshinderindex på frågeformulär för hälsobedömning (Health Assessment Questionnaire, HAQ) och CRP-värden (mg/dl)) vid 24 eller 26 veckor jämfört med placebo. I RA-studie III kvarstod dessa förbättringar under 52 veckor.

I den öppna förlängningsstudien för RA-studie III bibehöll de flesta patienter som visade ACR-respons denna respons när de följdes i upp till 10 år. Av 207 patienter som randomiserades till adalimumab 40 mg varannan vecka fortsatte 114 patienter med adalimumab 40 mg varannan vecka i 5 år. Bland dessa hade 86 patienter (75,4 %) ACR 20-respons, 72 patienter (63,2 %) hade ACR 50-respons och 41 patienter (36 %) hade ACR 70-respons. Av 207 patienter fortsatte 81 patienter med adalimumab 40 mg varannan vecka i 10 år. Bland dessa hade 64 patienter (79,0 %) ACR 20-respons, 56 patienter (69,1 %) hade ACR 50-respons och 43 patienter (53,1 %) hade ACR 70-respons.

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

I RA-studie I-IV uppnådde patienter som behandlades med adalimumab statistiskt signifikanta ACR 20- och 50-responser jämfört med placebo så tidigt som en till två veckor efter behandlingsstart.

I RA-studie V med patienter med tidig reumatoid artrit som var metotrexatnaiva ledde kombinationsbehandling med adalimumab och metotrexat till en snabbare och signifikant större ACR-respons än metotrexat som monoterapi och adalimumab som monoterapi vid vecka 52 och responserna kvarstod vid vecka 104 (se tabell 6).

Tabell 6.
ACR-responser i RA-studie V
Procent av patienter

respons	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX n = 268	p-värde ^a	p-värde ^b	p-värde ^c
ACR 20						
Vecka 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
Vecka 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Vecka 52	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
Vecka 1104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Vecka 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
Vecka 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

^a p-värde är från den parvisa jämförelsen av monoterapi med metotrexat och kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat med hjälp av Mann-Whitney U-testet.

^b p-värde är från den parvisa jämförelsen av monoterapi med adalimumab och kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat med hjälp av Mann-Whitney U-testet

^c p-värde är från den parvisa jämförelsen av monoterapi med adalimumab och monoterapi med metotrexat med hjälp av Mann-Whitney U-testet

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

Vid vecka 52 uppnådde 42,9 % av patienterna som fick kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat klinisk remission (DAS28 [skala för sjukdomsaktivitet i 28 leder (Disease Activity Score-28)] (CRP) < 2,6) jämfört med 20,6 % av patienterna som fick metotrexat som monoterapi och 23,4 % av patienterna som fick adalimumab som monoterapi. Kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat var kliniskt och statistiskt överlägsen metotrexat ($p < 0,001$) och adalimumab som monoterapi ($p < 0,001$) för att uppnå ett lågt sjukdomstillstånd hos patienter med nyligen diagnostiserad måttlig till svår reumatoid artrit. Respons för de två monoterapiarmarna var liknande ($p = 0,447$). Av 342 patienter som ursprungligen randomiserades till adalimumab som monoterapi eller kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat som påbörjade den öppna förlängningsstudien slutförde 171 patienter 10 år av behandling med adalimumab. Bland dessa rapporterades 109 patienter (63,7 %) befinna sig i remission vid 10 år.

Radiografisk respons

I RA-studie III, där patienter som behandlades med adalimumab hade en genomsnittlig varaktighet av

reumatoid artrit på cirka 11 år, bedömdes strukturell ledskada radiografiskt och uttrycktes som förändring på modifierad Total Sharp Score (TSS) och dess komponenter, erosionspoäng och poäng för förträngning av ledutrymme. Patienter med adalimumab/metotrexat uppvisade signifikant mindre radiografisk progression än patienter som enbart fick metotrexat vid 6 och 12 månader (se tabell 7).

I den öppna förlängningen av RA-studie III bibehålls minskningen av progressionshastigheten för strukturell skada under 8 och 10 år i en undergrupp av patienter. Vid 8 år utvärderades 81 av 207 patienter som ursprungligen behandlades med 40 mg adalimumab varannan vecka radiografiskt. Bland dessa visade 48 patienter ingen progression av strukturell skada definierad som en förändring från baslinjen på mTSS på 0,5 eller mindre. Vid 10 år 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 definierad som en förändring från baslinjen på mTSS på 0,5 eller mindre.

Tabell 7.
Genomsnittliga radiografiska förändringar över 12 månader i RA-studie III

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

^a metotrexat

^b 95 % konfidensintervaller för skillnaderna i förändringspoäng mellan metotrexat och adalimumab.

^c Baserat på rankningsanalys

^d Förträngning av ledutrymme (Joint Space Narrowing)

I RA-studie V bedömdes strukturell ledskada radiografiskt och uttrycktes som förändring i modifierad Total Sharp Score (se tabell 8).

Tabell 8.
Genomsnittlig radiografisk förändring vid vecka 52 i RA-studie V

	MTX n = 257 (95 % konfidensinter vall)	Adalimumab n = 274 (95 % konfidensinte rvall)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % konfidensinte rvall)	p-värde ^a	p-värde ^b	p-värde ^c
Total Sharp Score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,2-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosionspoäng	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (0,6-2,4)	0,8 (0,7-1,0)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN-poäng	2,0 (1,2-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a p-värde är från den parvisa jämförelsen av monoterapi med metotrexat och kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat med hjälp av Mann-Whitney U-testet.

^b p-värde är från den parvisa jämförelsen av monoterapi med adalimumab och kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat med hjälp av Mann-Whitney U-testet

^c p-värde är från den parvisa jämförelsen av monoterapi med adalimumab och monoterapi med metotrexat med hjälp av Mann-Whitney U-testet

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

I den öppna förlängningen av RA-studie V var den genomsnittliga förändringen från baslinjen vid år 10 med avseende på modifierad Total Sharp Score 10,8, 9,2 och 3,9 hos patienter som ursprungligen randomiserades till monoterapi med metotrexat, monoterapi med adalimumab respektive kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat. Motsvarande andel patienter utan radiografisk progression var 31,3 %, 23,7 % respektive 36,7 %.

Livskvalitet och fysisk funktion

Hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion bedömdes med hjälp av invaliditetsindexet i frågeformuläret för bedömning av hälsa (HAQ) i de fyra ursprungliga adekvata och välkontrollerade studierna, vilket var ett förspecifierat primärt resultatmått vid vecka 52 i RA-studie III. Alla doser/scheman för adalimumab i alla fyra studierna visade statistiskt signifikant större förbättring av funktionshinderindex i HAQ från baslinjen till månad 6 jämfört med placebo och i RA-studie III sågs samma sak vid vecka 52. Resultat från den kortfattade hälsoenkäten (Short Form Health Survey, SF 36) för alla doser/scheman för adalimumab i alla fyra studierna stödjer dessa fynd, med statistiskt signifikanta poäng för sammanfattning av fysiska komponenter (physical component summary, PCS), såväl som statistiskt signifikanta poäng för smärt- och vitalitetsdomäner för dosen på 40 mg varannan vecka. En statistiskt signifikant minskning av utmattning mätt genom funktionell bedömning av behandling av kronisk sjukdom (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FACIT) sågs i alla tre studierna där den bedömdes (RA-studier I, III, IV).

I RA-studie III bibehöll de flesta patienter som uppnådde förbättring av fysisk funktion och fortsatte behandling förbättring till och med vecka 520 (120 månader) av öppenbehandling. Förbättring av livskvalitet mättes fram till vecka 156 (36 månader) och förbättringen bibehölls under denna tid.

I RA-studie V visade förbättringen av HAQ funktionshinderindex och den fysiska komponenten i SF 36 större förbättring ($p < 0,001$) för kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat *jämfört med* monoterapi med metotrexat och monoterapi med adalimumab vid vecka 52, vilken bibehölls till och med vecka 104. Bland de 250 patienter som fullföljde den öppna förlängningsstudien, bibehölls förbättringar i fysisk funktion under 10 års behandling.

Smärta på injektionsstället

För de poolade överkorsnings-RA-studierna VI och VII observerades en statistiskt signifikant skillnad för smärta vid injektionsstället omedelbart efter dosering mellan adalimumab 40 mg/0,8 ml och adalimumab 40 mg/0,4 ml (genomsnittlig VAS på 3,7 cm jämfört med 1,2 cm, skala på 0-10 cm, $P < 0,001$). Detta motsvarade en medianminskning på 84 % av smärtan vid injektionsstället.

Psoriasis

Säkerheten och effekten med adalimumab studerades hos vuxna patienter med kronisk plackpsoriasis (≥ 10 % BSA-engagemang och index för omfattning och svårighetsgrad av psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 12 eller ≥ 10) som var kandidater för systemisk behandling eller fototerapi i randomiserade, dubbelblinda studier. 73 % av patienterna som var inkluderade i psoriasisstudie I och II hade tidigare fått systemisk behandling eller fototerapi. Säkerhet och effekt med adalimumab studerades också hos vuxna patienter med måttlig till svår kronisk plackpsoriasis med samtidig hand- och/eller fotpsoriasis som var kandidater för systemisk behandling i en randomiserad dubbelblind studie

(Psoriasisstudie III).

Psoriasisstudie I (REVEAL) utvärderade 1 212 patienter inom tre behandlingsperioder. I period A fick patienterna placebo eller adalimumab med en initial dos på 80 mg följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter den initiala dosen. Efter 16 veckors behandling påbörjade patienter som uppnådde minst en PASI 75-respons (poängförbättring på PASI på minst 75 % i förhållande till baslinjen) period B och fick öppen behandling med 40 mg adalimumab varannan vecka. Patienter som bibehöll $\geq$ PASI 75-respons vid vecka 33 och ursprungligen randomiserades till aktiv behandling i period A, återrandomiserades i period C för att få 40 mg adalimumab varannan vecka eller placebo i ytterligare 19 veckor. Över alla behandlingsgrupper var den genomsnittliga PASI-poängen vid baslinjen 18,9 och poängen för läkarens globala bedömning (Physician's Global Assessment, PGA) vid baslinjen varierade från "måttlig" (53 % av patienterna inkluderade) till "svår" (41 %) till "mycket svår" (6 %).

Psoriasisstudie II (CHAMPION) jämförde effekt och säkerhet med adalimumab *jämfört med* metotrexat och placebo hos 271 patienter. Patienterna fick placebo, en initial dos av MTX 7,5 mg och därefter dosökningar upp till vecka 12, med en maximal dos på 25 mg eller en initial dos på 80 mg adalimumab följt av 40 mg varannan vecka (med början en vecka efter den initiala dosen) i 16 veckor. Det finns inga data tillgängliga som jämför adalimumab och MTX efter 16 veckors behandling. Patienter som fick MTX och som uppnådde en $\geq$ PASI 50-respons vid vecka 8 och/eller 12 fick inga ytterligare dosökningar. Över alla behandlingsgrupper var den genomsnittliga PASI-poängen vid baslinjen 19,7 och PGA-poängen vid baslinjen varierade från "lindrig" (<1 %) till "måttlig" (48 %) till "svår" (46 %) till "mycket svår" (6 %).

Patienter som deltog i alla fas 2- och fas 3-psoriasisstudier var lämpade att delta i en öppen förlängningsstudie där adalimumab gavs i minst ytterligare 108 veckor.

I psoriasisstudie I och II var ett primärt resultatmått den andel patienter som uppnådde en PASI 75-respons från baslinjen vid vecka 16 (se tabell 9 och 10).

Tabell 9
Ps-studie I (REVEAL) – effektresultat vid 16 veckor

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg varannan vecka N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: Klar/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Procentandelen patienter som uppnådde PASI 75-respons beräknades som center-justerad frekvens		
^b $p < 0,001$, adalimumab jämfört med placebo		

Tabell 10
Ps-studie II (CHAMPION) – effektresultat vid 16 veckor

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

- | |
|---|
| <p>^a $p < 0,001$ adalimumab jämfört med placebo</p> <p>^b $p < 0,001$ adalimumab jämfört med metotrexat</p> <p>^c $p < 0,01$ adalimumab jämfört med placebo</p> <p>^d $p < 0,05$ adalimumab jämfört med metotrexat</p> |
|---|

I psoriasisstudie I, upplevde 28 % av patienter med PASI 75-respons och återrandomiserades till placebo vid vecka 33 jämfört med 5 % som fortsatte med adalimumab, $p < 0,001$, "förlust av adekvat respons" (PASI-poäng efter vecka 33 och vid eller innan vecka 52 som ledde till en $<$ PASI 50-respons relativ till baslinjen med minst en 6-poängsökning av PASI-poäng relativt till vecka 33). Av de patienter som förlorade adekvat respons efter återrandomisering till placebo och som sedan inkluderades i den öppna förlängningsstudien återfick 38 % (25/66) och 55 % (36/66) PASI 75-respons efter 12 respektive 24 veckors återbehandling.

Totalt 233 med PASI 75-respons vid vecka 16 och vecka 33 fick kontinuerlig behandling med adalimumab i 52 veckor i Psoriasisstudie I och fortsatte med adalimumab i den öppna förlängningsstudien. PASI 75 och PGA med klara eller minimala responsfrekvenser hos dessa patienter var 74,7 % respektive 59,0 % efter ytterligare 108 veckors med öppen behandling (totalt 160 veckor). I en analys där alla patienter som hoppade av studien för biverkningar eller utebliven effekt, eller som trappade upp dos, betraktades som icke-respons, var PASI 75 och PGA med klara eller minimala responsfrekvenser hos dessa patienter 69,6 % respektive 55,7 % efter ytterligare 108 veckor med öppen behandling (totalt 160 veckor).

Totalt 347 med stabil respons deltog i en utvärdering av utsättning och återbehandling i en öppen förlängningsstudie. Under utsättningsperioden återkom symtomen på psoriasis över tid med en mediantid till återfall (minskning till PGA "måttlig" eller sämre) på cirka 5 månader. Ingen av dessa patienter upplevde rebound-effekt under utsättningsperioden. Totalt 76,5 % (218/285) av patienterna som påbörjade återbehandlingsperioden hade en PGA-respons som motsvarade "klar" eller "minimal" efter 16 veckors återbehandling, oavsett om de recidiverade under utsättningsperioden (69,1 % [123/178] respektive 88,8 % [95/107] för patienter som recidiverade respektive patienter som inte recidiverade under utsättningsperioden). En liknande säkerhetsprofil observerades under återbehandling som före utsättning.

Signifikanta förbättringar vid vecka 16 från baslinjen jämfört med placebo (Studie I och II) och MTX (Studie II) visades i index för dermatologisk livskvalitet (Dermatology Life Quality Index, DLQI). I Studie I var förbättringarna i de fysiska och mentala komponentsammanfattningspoängerna för SF-36 också signifikanta jämfört med placebo.

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

I psoriasisstudie III (REACH) jämfördes effekten och säkerheten med adalimumab *med* effekten och säkerheten med placebo hos 72 patienter med måttlig till svår kronisk plackpsoriasis samt hand- och/eller fotpsoriasis. Patienterna fick en initial dos på 80 mg adalimumab följt av 40 mg varannan vecka (med början en vecka efter den initiala dosen) eller placebo i 16 veckor. Vid vecka 16 uppnådde en statistiskt signifikant större andel av patienterna som fick adalimumab PGA "klar" eller "nästan klar" för händer och/eller fötter jämfört med patienter som fick placebo (30,6 % respektive 4,3 % [$P = 0,014$]).

I psoriasisstudie IV jämfördes effekt och säkerhet för adalimumab med placebo hos 217 vuxna patienter med måttlig till svår nagelpsoriasis. Patienterna fick en initial dos på 80 mg adalimumab följt av 40 mg varannan vecka (med början en vecka efter den initiala dosen) eller placebo i 26 veckor följt av öppen behandling i ytterligare 26 veckor. Bedömningar av nagelpsoriasis omfattade modifierat index för svårighetsgrad av nagelpsoriasis (Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), läkarens globala bedömning av fingernagelpsoriasis (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) och

index för svårighetsgrad av nagelpsoriasis (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) (se tabell 11). Adalimumab visade en behandlingsfördel hos nagelpsoriasispatienter med olika omfattning av hudengagemang (BSA ≥ 10 % (60 % av patienterna) och BSA < 10 % och ≥ 5 % (40 % av patienterna)).

Tabell 11
Effektresultat i Ps-studie IV vid 16, 26 och 52 veckor

Resultatmått	Vecka 16 Placebokontrollerad		Vecka 26 Placebokontrollerad		Vecka 52 Öppen
	placebo N = 108	adalimumab 40 mg varannan vecka N = 109	Placebo N = 108	adalimumab 40 mg varannan vecka N = 109	adalimumab 40 mg varannan vecka N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F klar/minimal och $\geq$ 2-gradig förbättring (%)	2,9	29,7a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuell förändring av total fingernagels-NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab jämfört med placebo					

Patienter som behandlades med adalimumab visade statistiskt signifikanta förbättringar vid vecka 26 jämfört med placebo på DLQI.

Hidradenitis suppurativa

Säkerheten och effekten av adalimumab utvärderades i randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en öppen förlängningsstudie hos vuxna patienter med måttlig till svår hidradenitis suppurativa (HS) som var intoleranta mot, hade en kontraindikation för eller en otillräcklig respons på minst 3 månaders test med systemisk antibiotikabehandling. Patienterna i HS-I och HS-II hade sjukdom i Hurley stadium II- eller III med minst 3 abscesser eller inflammerade knölar.

Studie HS-I (PIONEER I) utvärderade 307 patienter med 2 behandlingsperioder. I period A fick patienterna placebo eller adalimumab med en initial dos på 160 mg vid vecka 0, 80 mg vid vecka 2 och 40 mg varje vecka med början vecka 4 till vecka 11. Samtidig antibiotikaanvändning tilläts inte under studien. Efter 12 veckors behandling återrandomiserades patienter som fått adalimumab i period A till period B och 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 tilldelades att få adalimumab 40 mg varje vecka i period B.

Studie HS-II (PIONEER II) utvärderade 326 patienter med 2 behandlingsperioder. I period A fick patienterna placebo eller adalimumab med en initial dos på 160 mg vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2 och 40 mg varje vecka med början vid vecka 4 till vecka 11. 19,3 % av patienterna fick fortsatt peroral antibiotikabehandling under studien som de fick vid baslinjen. Efter 12 veckors behandling återrandomiserades patienter som fått adalimumab i period A till period B och 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 tilldelades att få placebo i period B.

Patienter som deltog i studie HS-I och HS-II var lämpade att delta i en öppen förlängningsstudie där adalimumab 40 mg administrerades varje vecka. Genomsnittlig exponering i alla adalimumabpopulationer var 762 dagar. Under alla 3 studierna använde patienterna topikal antiseptisk tvätt dagligen.

Klinisk respons

Minskning av inflammatoriska lesioner och prevention av försämring av abscesser och dränerande fistlar bedömdes med användning av måttet klinisk respons vid hidradenitis suppurativa (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR) (motsvarande minst en 50 % minskning av totala antalet abscesser och inflammerade knölar utan ökning av antalet abscesser och ingen ökning av antalet dränerande fistlar jämfört med baslinjen). Minskning av HS-relaterad hudsmärta bedömdes med hjälp av en numerisk skattningsskala hos patienter som gick med i studien med en initial baslinjepoäng på 3 eller högre på en 11-gradig skala.

Vid vecka 12 uppnådde en signifikant högre andel av patienterna som behandlades med adalimumab HiSCR jämfört med placebo. Vid vecka 12 upplevde en signifikant högre andel av patienterna i Studie HS-II en kliniskt relevant minskning av HS-relaterad hudsmärta (se tabell 12). Patienter som behandlades med adalimumab hade signifikant minskad risk för skov under de första 12 veckorna med behandling.

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

	HS Studie I		HS-studie II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg varje vecka	Placebo	Adalimumab 40 mg varje vecka
Hidradenitis suppurativa	N = 154	N = 153	N=163	N=163
Klinisk respons (HiSCR) ^a	40 (26,0%)	64 (41,8%)*	45 (27,6%)	96 (58,9%)***
≥ 30 % minskning av hudsmärta ^b	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%)***
* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, adalimumab jämfört med placebo				
^a Bland alla randomiserade patienter.				
^b Bland patienter med HS-relaterad bedömning av hudsmärta vid baslinjen ≥ 3, baserat på numerisk skattningsskala 0 – 10; 0 = ingen hudsmärta, 10 = svårast tänkbara hudsmärta.				

Behandling med adalimumab 40 mg varje vecka minskade signifikant risken för försämring av abscesser och dränerande fistlar. Ungefär dubbelt så stor andel av patienterna i placebogruppen under de första 12 veckorna av studie HS-I och HS-II, jämfört med de i adalimumabgruppen, upplevde försämring av abscesser (23,0 % respektive 11,4 %) och dränerande fistlar (30,0 % respektive 13,9 %).

Större förbättringar vid vecka 12 från baslinjen jämfört med placebo demonstrerades i form av hudspecifik hälsorelaterad livskvalitet, mätt med Dermatology Life Quality Index (DLQI; studie HS-I och HS-II), patientens globala tillfredsställelse med läkemedelsbehandling mätt med frågeformuläret Treatment Satisfaction Questionnaire - medication (TSQM; studierna HS-I och HS-II) och fysisk hälsa mätt med den fysiska komponentsammanfattningspoängen i SF-36 (Studie HS-I).

Hos patienter med åtminstone en partiell respons på adalimumab 40 mg varje vecka vid vecka 12 var HiSCR-frekvensen vid vecka 36 högre hos patienter som fortsatte med adalimumab varje vecka än hos patienter hos vilka doseringsfrekvensen minskades till varannan vecka, eller hos vilka behandlingen avbröts (se tabell 13).

Tabell 13

Andel patienter^a som uppnådde HiSCR^b vid vecka 24 och 36 efter omtilldelning av behandling från veckovis adalimumab vid vecka 12

	Placebo (behandlingsavbrott) N = 73	Adalimumab 40 mg varannan vecka N = 70	Adalimumab 40 mg varje vecka N = 38
Vecka 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Vecka 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)
^a Patienter med åtminstone en partiell respons på adalimumab 40 mg varje vecka efter 12 veckors behandling. ^b Patienter som uppfyllde protokollspecifika kriterier för utebliven respons eller ingen förbättring behövde avbryta deltagande i studierna och dessa patienter räknades som icke-respons.			

Bland patienter som uppvisade åtminstone partiell respons vid vecka 12 och som fick kontinuerlig veckovis behandling med adalimumab, var HiSCR-frekvensen 68,3 % vid vecka 48 och 65,1 % vid vecka 96. Långvarig behandling med adalimumab 40 mg varje vecka i 96 veckor identifierade inga nya säkerhetsfynd.

Hos patienter vars behandling med adalimumab avbröts vid vecka 12 i studie HS-I och HS-II återgick HiSCR-frekvensen 12 veckor efter återinförande av adalimumab 40 mg varje vecka till nivåer som var liknande dem som observerades före avbrottet (56,0 %).

Crohns sjukdom

Säkerheten och effekten av adalimumab bedömdes hos över 1 500 patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom (Crohns sjukdomsaktivitetsindex [Crohn's Disease Activity Index, CDAI] ≥ 220 och ≤ 450) i randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier. Samtidiga stabila doser av aminosalicylater, kortikosteroider och/eller immunmodulerande medel tilläts och 80 % av patienterna fortsatte att få minst ett av dessa läkemedel.

Induktion av klinisk remission (definierad som CDAI < 150) utvärderades i två studier, CD-studie I (CLASSIC I) och CD-studie II (GAIN). I CD-studie I randomiserades 299 TNF-antagonistnaiva patienter till en av fyra behandlingsgrupper: placebo vid vecka 0 och 2, 160 mg adalimumab vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2, 80 mg vid vecka 0 och 40 mg vid vecka 2 och 40 mg vid vecka 0 och 20 mg vid vecka 2. I CD-studie II randomiserades 325 patienter som hade förlorat respons till eller var intoleranta mot infliximab till att få antingen 160 mg adalimumab vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2 eller placebo vid vecka 0 och 2. Primära patienter med icke-respons exkluderades från studierna och därför utvärderades inte dessa patienter 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 på 56 veckor. Patienter med klinisk respons (minskning av CDAI ≥ 70) vid vecka 4 stratifierades och analyserades separat från dem utan klinisk respons vid vecka 4. Nedtrappning av kortikosteroider tilläts efter vecka 8.

Induktion av remission och responsfrekvens för CD-studie I och CD-studie II presenteras i tabell 14.

Tabell 14
Induktion av klinisk remission och respons (procentandel patienter)

	CD-studie I: Infliximab-naiva patienter			CD-studie II: Infliximab-erfarna patienter	
	placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Vecka 4					
Klinisk remission	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinisk respons (Clinical Response, CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Alla p-värden är parvisa jämförelser av andel för adalimumab *jämfört med* placebo

*p < 0,001

**p < 0,01

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

I CD-studie III, vid vecka 4, uppvisade 58% (499/854) av patienterna klinisk respons och utvärderades i den primära analysen. Av dem som uppvisade klinisk respons vid vecka 4 hade 48 % tidigare exponerats för andra TNF-antagonister. Bibehållande av remission och behandlingsrespons presenteras i tabell 15. Kliniska remissionsresultat förblev relativt konstanta oavsett tidigare exponering för TNF-antagonister.

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

Tabell 15
Bibehållande av klinisk remission och respons (procentandel patienter)

	Placebo	40 mg adalimumab varannan vecka	40 mg adalimumab varje vecka
Vecka 1	N = 170	N = 172	N = 157
Klinisk remission	17 %	40 %*	47 %*
Klinisk respons (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patienter i steroidfri remission i ≥ 90 dagar ^a	3 (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Vecka 1	N = 170	N = 172	N = 157
Klinisk remission	12 %	36 %*	41 %*
Klinisk respons (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patienter i steroidfri remission i ≥ 90 dagar ^a	5 (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

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

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

^a Av dem som får kortikosteroider vid baslinjen

Bland de patienter som inte uppvisade respons vid vecka 4, uppvisade 43 procent av patienterna som fick adalimumab som underhållsbehandling respons vid vecka 12 jämfört med 30 % av patienterna som fick underhållsbehandling med placebo. Dessa resultat tyder på att vissa patienter som inte uppvisat respons

vid vecka 4 har nytta av fortsatt underhållsbehandling till och med vecka 12. Fortsatt behandling efter 12 veckor resulterade inte i signifikant fler responser (se avsnitt 4.2).

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

Livskvalitet

I CD-studie I och CD-studie II uppnåddes statistiskt signifikant förbättring av den totala poängen på det sjukdomsspecifika frågeformuläret för inflammatorisk tarmsjukdom (inflammatory bowel disease questionnaire, 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 såväl i grupperna som behandlades med adalimumab som grupperna som fick placebo.

Ulcerös kolit

Säkerheten och effekten av multipla doser av adalimumab utvärderades hos vuxna patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit (Mayo-poäng 6 till 12 med underpoäng för endoskopi på 2 till 3) i randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier.

I studie UC-I randomiserades 390 TNF-antagonistnaiva patienter till att få antingen placebo vid vecka 0 och 2, 160 mg adalimumab vid vecka 0 följt av 80 mg vid vecka 2 eller 80 mg adalimumab vid vecka 0 följt av 40 mg vid vecka 2. Efter vecka 2 fick patienterna i båda adalimumabarmarna 40 mg varannan vecka. Klinisk remission (definierad som Mayo-poäng ≤ 2 utan delpoäng > 1) bedömdes vid vecka 8.

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

Patienter som inducerades med 160/80 mg adalimumab uppnådde klinisk remission jämfört med placebo vid vecka 8 i statistiskt signifikant högre procenttal i studie UC-I (18 % respektive 9 %, $p = 0,031$) och studie UC-II (17 % respektive 9 %, $p = 0,019$). I studie UC-II var, bland de som behandlades med adalimumab och som var i remission vid vecka 8, 21/41 (51 %) i remission vid vecka 52.

Resultaten från den totala populationen i UC-II-studien visas i tabell 16.

Tabell 16
Respons, remission och slemhinne­läkning i studie UC-II
Procent av patienter

	Placebo	Adalimumab 40 mg varannan vecka
Vecka 52	N = 246	N = 248
klinisk respons	18 %	30%*
klinisk remission	9 %	17 %*
slemhinne­läkning	15 %	25 %*
steroidfri remission i ≥ 90 dagar ^a	6 %	13 %*
	(N = 140)	(N = 140)
vecka 8 och 52		
bibehållen respons	12 %	24 %**
bibehållen remission	4 %	8 %*
bibehållen slemhinne­läkning	11 %	19 %*

Klinisk remission är Mayo-poäng ≤ 2 utan delpoäng > 1 ;

Klinisk respons är minskning från baslinjen i Mayo-poäng ≥ 3 poäng och $\geq 30\%$ plus en minskning av delpoängen för rektalblödning (rectal bleeding subscore, RBS) ≥ 1 eller en absolut RBS på 0 eller 1;

* $p < 0,05$ för adalimumab jämfört med placebo parvisa jämförelser av andelar

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

^a Av dem som får kortikosteroider vid baslinjen

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

Ungefär 40 % av patienterna i studie UC-II hade fått tidigare anti-TNF-behandling med infliximab som misslyckats. Effekten av adalimumab hos dessa patienter var minskad jämfört med effekten hos anti-TNF-naiva patienter. Bland patienter med misslyckad tidigare anti-TNF-behandling uppnåddes remission i vecka 52 av 3 % på placebo och 10 % på adalimumab.

Patienter från studierna UC-I och UC-II hade möjlighet att övergå till en öppen långvarig förlängningsstudie (UC III). Efter tre års behandling med adalimumab fortsatte 75 % (301/402) att vara i klinisk remission enligt partiell Mayo-poäng.

Frekvens av sjukhusinläggningar

Under 52 veckor av studie UC-I och UC-II observerades lägre frekvenser av sjukhusinläggningar av alla orsaker och sjukhusinläggningar relaterade till ulcerös kolit för armen som behandlades med adalimumab jämfört med placeboarmen. Antalet sjukhusinläggningar av alla orsaker i gruppen som fick behandling med adalimumab var 0,18 per patientår jämfört med 0,26 per patientår i placebogruppen och motsvarande siffror för sjukhusinläggningar relaterade till ulcerös kolit var 0,12 per patientår jämfört med 0,22 per patientår.

Livskvalitet

I studie UC-II resulterade behandling med adalimumab i förbättringar av poängen i frågeformuläret om inflammatorisk tarmsjukdom (IBDQ).

Uveit

Säkerhet och effekt med adalimumab utvärderades hos vuxna patienter med icke-infektiös intermediär uveit, posterior uveit och panuveit, exklusive patienter med isolerad främre uveit, i två randomiserade, dubbelmaskerade, placebokontrollerade studier (UV I och II). Patienterna fick placebo eller adalimumab med en initial dos på 80 mg följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter den initiala dosen. Samtidiga stabila doser av ett icke-biologiskt immunsuppressivt läkemedel tilläts.

Studie UV I utvärderade 217 patienter med aktiv uveit trots behandling med kortikosteroider (peroralt prednison vid en dos på 10 till 60 mg/dag). Alla patienter fick en standardiserad 2-veckorsdos med prednison 60 mg/dag vid inträde i studien följt av ett obligatoriskt nedtrappningsschema, med fullständigt kortikosteroidavbrott vid vecka 15.

Studie UV II utvärderade 226 patienter med inaktiv uveit som krävde kronisk kortikosteroidbehandling (peroralt prednison 10 till 35 mg/dag) vid baslinjen för att kontrollera deras sjukdom. Patienterna genomgick därefter ett obligatoriskt nedtrappningsschema, med fullständigt kortikosteroidavbrott vid vecka 19.

Det primära effekteresultatmättet i båda studierna var ”tid till behandlingssvikt”. Behandlingssvikt definierades av ett multikomponentutfall baserat på inflammatorisk korioretinala och/eller

inflammatoriska retinala kärlesioner, cellgrad i främre kammaren (Anterior Chamber, AC), grumling i glaskroppen (vitreous haze, VH) och bästa korrigerade synskärpa (best corrected visual acuity, BCVA).

Patienter som fullföljde studie UV I och UV II var lämpade att inkluderas i en okontrollerad långvarig förlängningsstudie med en ursprungligen planerad varaktighet på 78 veckor. Patienterna tilläts fortsätta med studieläkemedlet efter vecka 78 tills de hade tillgång till adalimumab.

Klinisk respons

Resultat från båda studierna visade en statistiskt signifikant minskning av risk för behandlingssvikt hos patienter som behandlades med adalimumab jämfört med patienter som fick placebo (se tabell 17). Båda studierna visade en tidig och bibehållen effekt från adalimumab på frekvensen av behandlingssvikt jämfört med placebo (se figur 1).

Tabell 17.
Tid till behandlingssvikt i studie UV I och UV II

Analys behandling	n	Svikt N (%)	Mediantid till svikt (månader)	Riskkvot ^a	KI 95 % för riskkvot ^a	p-värde ^b
tid till behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 i studie UV I						
primär analys (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	122 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
tid till behandlingssvikt vid eller efter vecka 2 i studie UV II						
primär analys (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

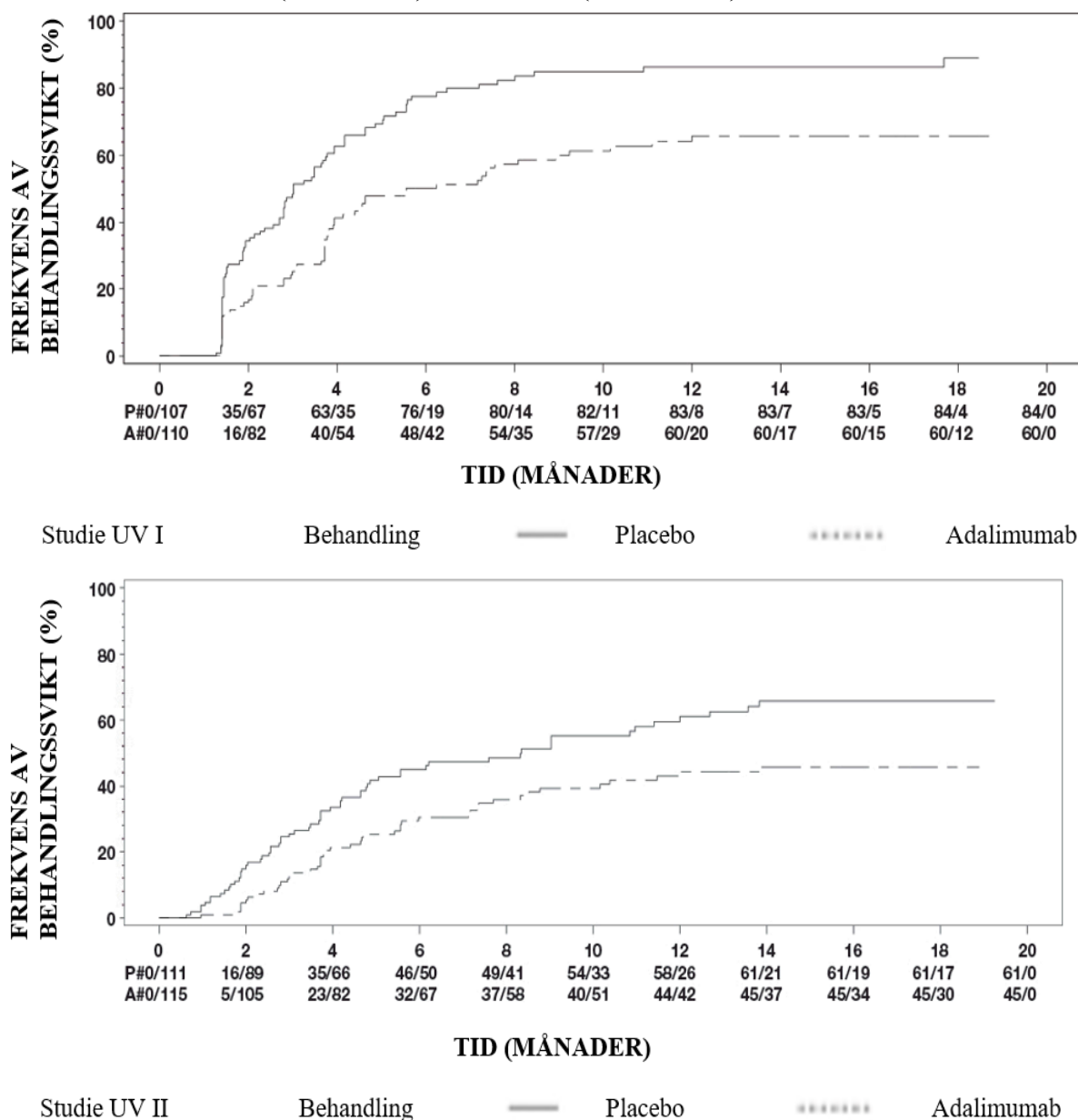
Obs! Behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I), eller vid eller efter vecka 2 (studie UV II), räknades som händelse. Avhopp på grund av andra orsaker än behandlingssvikt censurerades vid tidpunkten för avhoppet.

^a Riskkvot för adalimumab jämfört med placebo från proportionell riskregression med behandling som faktor.

^b 2-sidigt P-värde från log rank-test.

^c NE = ej uppskattningsbar (not estimable). Färre än hälften av patienterna i riskzonen hade en händelse.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurvor som sammanfattar tid till behandlingsvikt på eller efter vecka 6 (studie UV I) eller vecka 2 (studie UV II)



Obs! P# = Placebo (antal händelser/antal i riskzonen); A# = adalimumab (antal händelser/antal i riskzonen).

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

Av de 424 patienter som ingick i den okontrollerade långvariga förlängningen av studie UV I och UV II, ansågs 60 patienter vara olämpliga (t.ex. på grund av avvikelser eller på grund av komplikationer sekundärt till diabetisk retinopati, på grund av starrkirurgi eller vitrektomi) och exkluderades från den primära effektanalysen. Av de 364 återstående patienterna uppnådde 269 utvärderbara patienter (74 %) 78 veckors öppen behandling med adalimumab. Baserat på metod med observation av data var 216 (80,3 %) i vila (inga aktiva inflammatoriska lesioner, AC-cellgrad $\leq 0,5+$, VH-grad $\leq 0,5+$) med en samtidig steroiddosis på $\leq 7,5$ mg per dag, och 178 (66,2 %) i steroidfri vila. BCVA antingen förbättrades eller

bibehölls (< 5 bokstävers försämring) för 88,6 % av ögonen vid vecka 78. Data efter vecka 78 överensstämde i allmänhet med dessa resultat men antalet inkluderade patienter minskade efter denna tid. Sammantaget, av de patienter som avbröt studien, avbröt 18 % deltagande på grund av biverkningar och 8 % på grund av otillräcklig respons på behandling med adalimumab.

Livskvalitet

Patientrapporterade utfall avseende synrelaterad funktion mättes i båda kliniska studier med hjälp av Nationella institutets frågeformulär med 25 frågor om visuell funktion (National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire, NEI VFQ-25). Adalimumab hade numeriskt fördel för majoriteten av delpoängerna med statistiskt signifikanta medelskillnader för allmän syn, ögonsmärta, närseende, psykisk hälsa och totalpoäng i studie UV I, och för allmän syn och psykisk hälsa i studie UV II. Synrelaterade effekter var inte numeriskt fördelaktigt för adalimumab för färgseende i studie UV I eller för färgseende, perifer syn och närseende i studie UV II.

Immungenicitet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eftersom immunogenicitetsanalyser är produktspecifika, är en jämförelse med antikropps förekomst från andra produkter inte tillämplig.

Pediatriisk population

Ungdomar med hidradenitis suppurativa

Det finns inga kliniska studier med adalimumab hos ungdomar med HS. Effekten av adalimumab för behandling av ungdomar med HS förutspås baserat på det påvisade förhållandet mellan effekt och exponeringsrespons hos vuxna HS-patienter och sannolikheten för att sjukdomsförloppet, patofysiologin och läkemedelseffekterna är väsentligen lika med den hos vuxna vid samma exponeringsnivåer. Säkerhet med den rekommenderade adalimumabdosen i populationen ungdomar med HS är baserad på säkerhetsprofilen för korsindikation för adalimumab hos både vuxna och pediatriiska patienter vid liknande eller tätare doser (se avsnitt 5.2).

Pediatriisk Crohns sjukdom

Adalimumab utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, klinisk multicenterstudie utformad för att utvärdera effekt och säkerhet av induktions- och underhållsbehandling med doser som är beroende av kroppsvikt (< 40 kg eller ≥ 40 kg) hos 192 pediatriiska patienter i åldrarna 6 och 17 år (inklusive) med måttlig till svår Crohns sjukdom (Crohns) definierad som poäng på sjukdomsaktivitetsindex för pediatriisk Crohns sjukdom (Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) > 30 poäng. Patienterna var tvungna att ha fått konventionell behandling som misslyckats (inklusive en kortikosteroid och/eller en immunmodulator) för Crohns sjukdom. Patienter kan också ha tidigare förlorat respons till eller varit intoleranta mot infliximab.

Alla patienter fick öppen induktionsbehandling med en dos baserad på deras kroppsvikt vid baslinjen: 160 mg vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2 för patienter ≥ 40 kg och 80 mg respektive 40 mg för patienter < 40 kg

Vid vecka 4 randomiserades patienterna i förhållandet 1:1 baserat på sin kroppsvikt vid den tidpunkten till underhållsregimerna med antingen låg dos eller standarddos som det visas i tabell 18.

Tabell 18 Underhållsregim

Patient Vikt	Låg dos	Standard Dos
< 40 kg	10 mg varannan vecka	20 mg varannan vecka
≥ 40 kg	20 mg varannan vecka	40 mg varannan vecka

Effektresultat

Studiens primära resultatmått var klinisk remission vid vecka 26, definierat som PCDAI-poäng ≤ 10.

Frekvenser för klinisk remission och klinisk respons (definierat som en minskning av PCDAI-poäng med minst 15 poäng från baslinjen) presenteras i tabell 19. Frekvensen för utsättande av kortikosteroider eller immunmodulerare presenteras i tabell 20.

Tabell 19 Pediatrik CD-studie PCDAI klinisk remission och respons			
	Standarddos 40/20 mg varannan vecka N = 93	Låg dos 20/10 mg varannan vecka N = 95	P-värde*
Vecka 26			
Klinisk remission	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinisk respons	59,1 %	48,4 %	0,073
Vecka 52			
Klinisk remission	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinisk respons	41,9 %	28,4 %	0,038
* p-värde för jämförelse av standarddos jämfört med lågdos.			

Tabell 20 Pediatrik CD-studie Utsättning av kortikosteroider eller immunmodulerare och fistelremission			
	Standarddos 40/20 mg varannan vecka	Låg dos 20/10 mg varannan vecka	P-värde ¹
Utsättande av kortikosteroider	N = 33	N = 38	
Vecka 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Vecka 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Utsättande av immunmodulerare²	N = 60	N = 57	
Vecka 52	30,0 %	29,8%	0,983
Fistelremission³	N = 15	N = 21	
Vecka 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Vecka 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p-värde för jämförelse av standarddos jämfört med lågdos.

² Immunsuppressiv behandling kunde endast avbrytas vid eller efter vecka 26 enligt provarens bedömning om patienten uppfyllde det kliniska responskriteriet

³ definierat som en stängning av alla dränerande fistlar vid baslinjen under minst 2 på varandra följande besök efter baslinjen

Statistiskt signifikanta ökning (förbättring) från baslinjen till vecka 26 och 52 i BMI och längdhastighet

observerades för båda behandlingsgrupperna.

Statistiskt och kliniskt signifikanta förbättringar från baslinjen observerades också i båda behandlingsgrupperna för livskvalitetsparametrar (inklusive IMPACT III).

Etthundra patienter (n=100) från den pediatrika CD-studien fortsatte i en öppen långvarig förlängningsstudie. Efter fem års behandling med adalimumab fortsatte 74,0% (37/50) av de 50 patienter som var kvar i studien att vara i klinisk remission och 92,0% (46/50) av patienterna fortsatte ha klinisk respons enligt PCDAI.

Pediatrika patienter med ulcerös kolit

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

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

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

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

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

Effektresultat

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

Kliniska remissionsfrekvenser enligt PMS vid vecka 8 för patienter i var och en av de dubbelblinda adalimumab-induktionsgrupperna redovisas i tabell 21.

Tabell 21: Klinisk remission enligt PMS vid 8 veckor

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

Vid vecka 52 bedömdes klinisk remission enligt FMS hos vecka 8-responders, kliniskt svar enligt FMS (definierat som en minskning av "Mayo score" ≥ 3 poäng och ≥ 30 % från baslinjen) hos vecka 8-responders, slemhinne-läkning enligt FMS (definierat som en "Mayo score" för endoskopi ≤ 1) hos vecka 8-responders, klinisk remission enligt FMS hos vecka 8-remittenter, och andelen patienter med kortikosteroidfri remission enligt FMS hos vecka 8-responders hos patienter som fick adalimumab vid de dubbelblinda maximala underhållsdoserna på 40 mg varannan vecka (0,6 mg/kg) och maximalt 40 mg varje vecka (0,6 mg/kg) (tabell 22).

Tabell 22: Effekresultat vid 52 veckor

	Adalimumab^a Maximalt 40 mg varannan vecka N = 31	Adalimumab^b Maximalt 40 mg varje vecka N = 31
Klinisk remission hos vecka 8 PMS-responders	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinisk respons hos vecka 8 PMS-responders	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Slemhinne-läkning hos vecka 8 PMS-responders	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinisk remission hos vecka 8 PMS-remittenter	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Kortikosteroidfri remission hos vecka 8 PMS-responders ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka ^b adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka ^c Hos patienter som fick samtidig behandling med kortikosteroider vid baslinjen Obs: Patienter med saknade värden vecka 52 eller som randomiserades till att få åter-induktions- eller underhållsbehandling ansågs vara icke-responders för vecka 52-endpoints		

Ytterligare utforskande effekt-endpoints inkluderade kliniskt svar enligt PUCAI (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (definierat som en minskning av PUCAI ≥ 20 poäng från baslinjen) och klinisk remission enligt PUCAI (definierat som PUCAI < 10) vecka 8 och vecka 52 (tabell 23).

Tabell 23: Utforskande endpoint-resultat enligt PUCAI

	Vecka 8	
	Adalimumab^a Maximalt 160 mg vecka 0/placebo vecka 1 N = 30	Adalimumab^{b, c} Maximalt 160 mg vecka 0 och vecka 1 N = 47
Klinisk remission enligt PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Kliniskt svar enligt PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Vecka 52	
	Adalimumab^d Maximalt 40 mg varannan vecka N = 31	Adalimumab^e Maximalt 40 mg varje vecka N = 31
Klinisk remission enligt PUCAI hos vecka 8 PMS-responders	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Kliniskt svar enligt PUCAI hos vecka 8 PMS-responders	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1 och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 ^c Inte inkluderat en öppen induktionsdos av adalimumab 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka Obs 1: Båda induktionsgrupperna fick 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) vecka 4 och vecka 6 Obs 2: Patienter med saknade värden vecka 8 ansågs inte ha uppfyllt endpoints Obs 3: Patienter med saknade värden vecka 52 eller som randomiserades till att få åter-induktions- eller underhållsbehandling ansågs vara icke-responders för vecka 52-endpoints		

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

Livskvalitet

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

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

Pediatrik uveit

Säkerheten och effekten av adalimumab utvärderades i en randomiserad, dubbelmaskerad, kontrollerad studie med 90 pediatrika patienter från 2 till < 18 års ålder med aktiv JIA-förknippad icke-infektiös

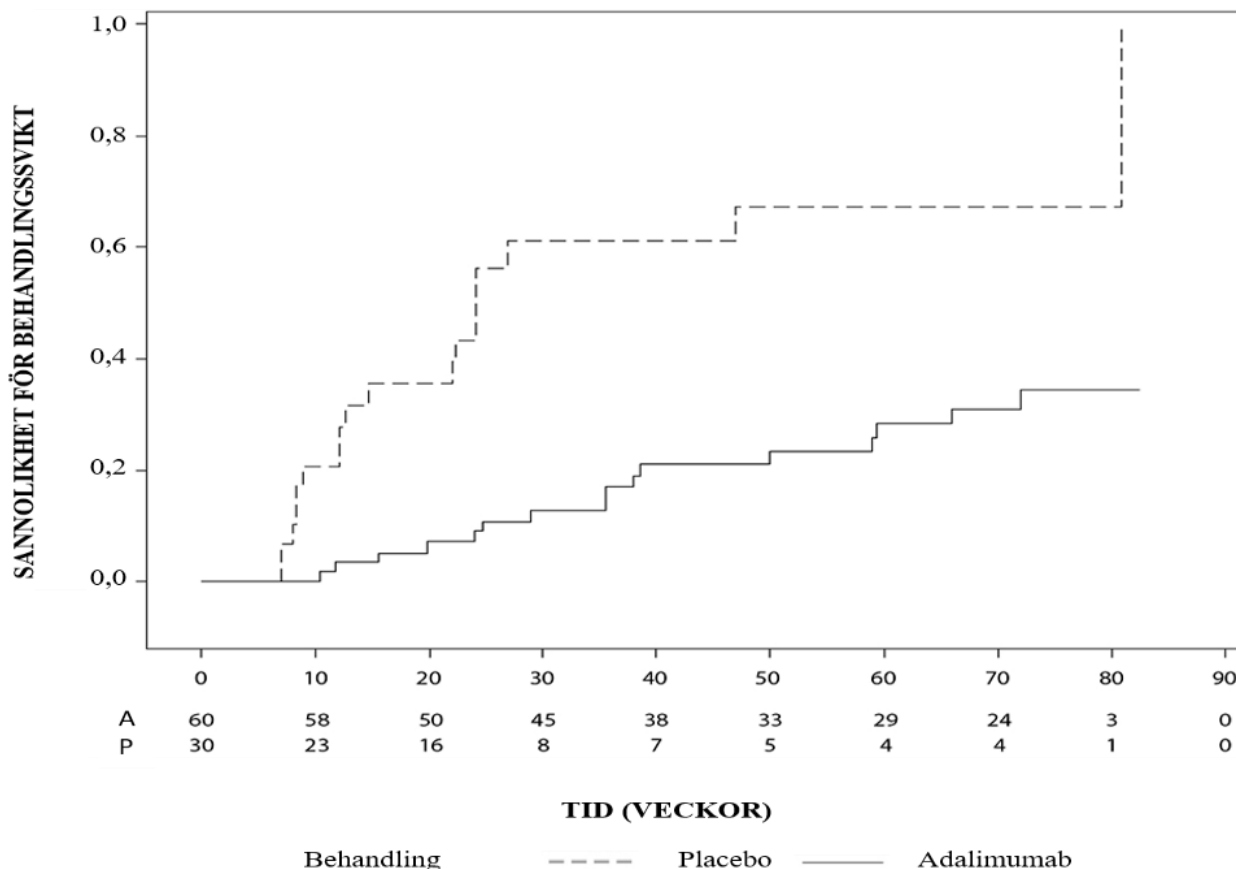
främre uveit som var refraktär mot minst 12 veckors metotrexatbehandling. Patienterna fick antingen placebo eller 20 mg adalimumab (om < 30 kg) eller 40 mg adalimumab (om ≥ 30 kg) varannan vecka i kombination med sin dos vid baslinjen med metotrexat.

Det primära resultatmålet var "tid till behandlingssvikt". Kriterierna för att fastställa behandlingssvikt var försämring eller ihållande icke-förbättring av okulär inflammation, partiell förbättring med utveckling av ihållande okulär komorbiditet eller försämring av okulära komorbiditeter, icke-tillåten användning av samtidiga läkemedel, och behandlingsuppehåll under en längre tidsperiod.

Klinisk respons

Adalimumab fördröjde signifikant tiden till behandlingssvikt, jämfört med placebo (se figur 2, $P < 0,0001$ från log-ranktest). Mediantiden till behandlingssvikt var 24,1 veckor för patienter som behandlades med placebo, medan mediantiden till behandlingssvikt inte var uppskattningsbar för patienter som behandlades med adalimumab eftersom mindre än hälften av dessa patienter upplevde behandlingssvikt. Adalimumab minskade signifikant risken för behandlingssvikt med 75 % i jämförelse med placebo, vilket visas av riskkvoten (hazard ratio, HR) ($HR = 0,25$ [95 % KI: 0,12, 0,49]).

Figur 2: Kaplan-Meier-kurvor som sammanfattar tid till behandlingssvikt i den pediatrika uveitstudien



Obs! P = Placebo (antal i riskzonen); A = Adalimumab (antal i riskzonen).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Efter subkutan administrering av en singeldos på 40 mg var absorptionen och distributionen av adalimumab långsam, och maximala serumkoncentrationer uppnåddes cirka fem dagar efter

administrering. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten för adalimumab uppskattad från tre studier efter en 40 mg subkutan singeldos var 64 %. Efter intravenösa singeldoser på mellan 0,25 och 10 mg/kg var koncentrationerna dosproportionella. Efter doser på 0,5 mg/kg (ca 40 mg) varierade clearance mellan 11 och 15 ml/timme, distributionsvolymen (V_{ss}) varierade från 5 till 6 liter och den genomsnittliga terminalfashalveringstiden var cirka två veckor. Koncentrationerna av adalimumab i synovialvätska från flera patienter med reumatoid artrit varierade mellan 31-96 % av koncentrationerna i serum.

Efter subkutan administrering av 40 mg adalimumab varannan vecka till vuxna patienter med reumatoid artrit (RA) var medelvärdet för dalkoncentrationen vid steady-state cirka 5 µg/ml (utan samtidig metotrexat) respektive 8 till 9 µg/ml (med samtidig metotrexat). Dalvärdena för adalimumab i serum vid steady-state ökade i stort sett proportionellt med dosen efter subkutan dosering med 20, 40 och 80 mg varannan vecka och varje vecka.

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

Hos vuxna patienter med hidradenitis suppurativa uppnådde en dos på 160 mg adalimumab vid vecka 0 följt av 80 mg vid vecka 2 dalkoncentrationer av adalimumab i serum på cirka 7 till 8 µg/ml vid vecka 2 och vid vecka 4. Den genomsnittliga dalkoncentrationen vid steady-state vid vecka 12 till och med vecka 36 var cirka 8 till 10 µg/ml under behandling med adalimumab 40 mg varje vecka.

Exponeringen för adalimumab hos patienter med HS i ungdomsålder förutsågs med hjälp av populationsfarmakokinetisk modellering och simulering baserat på korsindikationsfarmakokinetik hos andra pediatrika patienter (pediatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artrit, pediatrisk Crohns sjukdom och entesitrelaterad artrit). Det rekommenderade doseringsschemat för HS i ungdomsålder är 40 mg varannan vecka. Eftersom exponeringen för adalimumab kan påverkas av kroppsstorleken kan ungdomar med högre kroppsvikt och otillräcklig respons ha nytta av att få den rekommenderade dosen för vuxna på 40 mg varje vecka.

Hos patienter med Crohns sjukdom uppnår laddningsdosen 80 mg adalimumab vid vecka 0 följt av 40 mg adalimumab vid vecka 2 dalkoncentrationer av adalimumab i serum på cirka 5,5 µg/ml under induktionsperioden. En laddningsdos på 160 mg adalimumab vid vecka 0 följt av 80 mg adalimumab vid vecka 2 uppnår dalkoncentrationer av adalimumab på cirka 12 µg/ml under induktionsperioden. Medelvärde för dalkoncentrationer vid steady-state på cirka 7 µg/ml observerades hos patienter med Crohns sjukdom som fick en underhållsdos på 40 mg adalimumab varannan vecka.

Hos pediatrika patienter med måttlig till svår Crohns sjukdom var induktionsdosen av adalimumab vid öppen behandling 160/80 mg eller 80/40 mg vid vecka 0 respektive 2, beroende av en kroppsviktsgräns på 40 kg. Vid vecka 4 randomiserades patienterna i förhållandet 1:1 till antingen standarddos för underhållsbehandling (40/20 mg varannan vecka) eller lågdos (20/10 mg varannan vecka) baserat på deras kroppsvikt. Medelvärde ($\pm$ standardavvikelse) för dalkoncentrationer av adalimumab i serum som uppnåddes vid vecka 4 var $15,7 \pm 6,6$ µg/ml för patienter ≥ 40 kg (160/80 mg) och $10,6 \pm 6,1$ µg/ml för patienter < 40 kg (80/40 mg).

För patienter som stod kvar på sin randomiserade behandling var medelvärdet ($\pm$ standardavvikelse) för dalkoncentrationerna av adalimumab vid vecka 52 $9,5 \pm 5,6$ µg/ml för standarddosgruppen och $3,5 \pm 2,2$ µg/ml för lågdosgruppen. Medelvärdet för dalkoncentrationerna bibehölls hos patienter som fortsatte att få behandling med adalimumab i 52 veckor. För patienter som fick upptrappad dos från varannan vecka till varje vecka var medelvärdet ($\pm$ standardavvikelse) för serumkoncentrationer 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 uppnår en laddningsdos på 160 mg adalimumab vid vecka 0 följt av 80 mg adalimumab vid vecka 2 dalkoncentrationer av adalimumab i serum på cirka 12 µg/ml under induktionsperioden. Medelvärde för dalkoncentrationer vid steady-state på cirka 8 µg/ml observerades hos patienter med ulcerös kolit som fick en underhållsdos på 40 mg adalimumab varannan vecka.

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

Hos vuxna patienter med uveit resulterade en laddningsdos på 80 mg adalimumab vid vecka 0 följt av 40 mg adalimumab varannan vecka med början vid vecka 1 i ett medelvärde för steady-state-koncentrationer på cirka 8 till 10 µg/ml.

Exponeringen för adalimumab hos patienter med pediatrik uveit förutsågs med hjälp av populationsfarmakokinetisk modellering och simulering baserat på korsindikationsfarmakokinetik hos andra pediatrika patienter (pediatrik psoriasis, juvenil idiopatisk artrit, pediatrik Crohns sjukdom och entesitrelaterad artrit). Inga kliniska exponeringsdata finns tillgängliga för användning av en laddningsdos hos barn < 6 år. De förutspådda exponeringarna indikerar att i frånvaro av metotrexat kan en laddningsdos leda till en initial ökning av systemisk exponering.

Populationsfarmakokinetisk och farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering och simulering förutspådde jämförbar exponering för och effekt av adalimumab hos patienter behandlade med 80 mg varannan vecka jämfört med 40 mg varje vecka (inklusive vuxna patienter med RA, HS, ulcerös kolit, Crohns sjukdom eller Ps, patienter med HS i ungdomsålder och pediatrika patienter ≥ 40 kg med CD och UC).

Exponerings-responsförhållande i pediatrik population

Baserat på data från kliniska prövningar hos patienter med JIA (pJIA och entesitrelaterad artrit) fastställdes ett exponerings-responsförhållande mellan plasmakoncentrationer och PedACR 50-respons. Den uppenbara plasmakoncentrationen av adalimumab som ger halva den maximala sannolikheten för PedACR 50-respons (EC50) var 3 µg/ml (95 % KI: 1-6 µg/ml).

Exponerings-responsförhållande mellan adalimumabkoncentration och effekt hos pediatrika patienter med svår kronisk plackpsoriasis fastställdes för PASI 75 respektive PGA klar eller minimal. PASI 75 och PGA klar eller minimal ökade med ökande adalimumabkoncentrationer, båda med en liknande uppenbar EC50 på cirka 4,5 µg/ml (95 % KI 0,4–47,6 respektive 1,9–10,5).

Eliminering

Populationsfarmakokinetiska analyser med data från över 1 300 RA-patienter visade en trend mot högre uppenbar clearance av adalimumab med ökande kroppsvikt. Efter justering för viktskillnader verkade kön och ålder ha en 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 lever- eller njurfunktion

Adalimumab har inte studerats hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

En embryofetal utvecklingstoxicitets-/perinatal utvecklingsstudie har utförts på cynomolgusapormed 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

Ättiksyra
Natriumacetattrihydrat
Glycin
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.
Förvara den förfyllda sprutan eller förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

En förfylld spruta eller förfylld injektionspenna med Yuflyma kan förvaras vid temperaturer på maximalt 25 °C i upp till 31 dagar. Den förfyllda sprutan/injektionspennan måste skyddas från ljus och kasseras om den inte använts inom 31-dagarsperioden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Yuflyma 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Injektionsvätska, lösning, i en förfylld spruta (typ I glas) med en kolv (bromobutyl gummi) och en nål med ett nålhätta (termoplastisk elastomer).

Förpackningar med:

- 1 förfylld spruta (0,8 ml steril lösning) med 2 spritsuddar.

Yuflyma 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta med nålskydd

Sprutan är gjord av typ I glas med en kolv (bromobutyl gummi) och en nål med nålhätta (termoplastisk

elastomer).

Förpackningar med:

- 1 förfylld spruta med nålskydd (0,8 ml steril lösning) med 2 spritsuddar.

Yuflyma 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna, innehållande en förfylld spruta. Injektionspennan är avsedd för användning av patient.

Sprutan inuti injektionspennan är tillverkad av typ 1-glas med en kolvpropp (bromobutylgummi) och en nål med ett nålskydd (termoplastisk elastomer).

Förpackningar med:

- 1 förfylld injektionspenna (0,8 ml steril lösning) med 2 spritsuddar.
- 3 förfyllda injektionspennor (0,8 ml steril lösning) med 4 spritsuddar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Yuflyma 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

EU/1/20/1513/013

Yuflyma 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta med nålskydd

EU/1/20/1513/014

Yuflyma 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

EU/1/20/1513/015

EU/1/20/1513/016

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11 februari 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Yuflyma 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Yuflyma 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

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

Adalimumab är en rekombinant human monoklonal antikropp framställd i äggstocksceller från kinesisk hamster.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion)

Klar till något opaliserande, färglös till svagt brun vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Yuflyma i kombination med metotrexat är indicerat för behandling av aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos patienter från 2 års ålder med otillräcklig respons på ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs). Yuflyma kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig (för effekt vid monoterapi se avsnitt 5.1). Adalimumab har inte studerats hos patienter yngre än 2 år.

Entesitrelaterad artrit

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

Pediatrik plackpsoriasis

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

Pediatriisk Crohns sjukdom

Yuflyma är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom hos pediatriiska patienter (från 6 års ålder) som svarat otillräckligt på konventionell behandling, inklusive primär nutritionsbehandling och en kortikosteroid och/eller en immunmodulator, eller som är intoleranta mot eller har kontraindikationer för sådana behandlingar.

Pediatriisk uveit

Yuflyma är indicerat för behandling av pediatriisk kronisk icke-infektiös främre uveit hos barn från 2 års ålder som inte har svarat tillräckligt på eller som är intoleranta mot konventionell behandling, eller när konventionell behandling är olämplig.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Yuflyma ska inledas och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av diagnos och behandling av tillstånd för vilka Yuflyma är indicerat. Oftalmologer rekommenderas att rådgöra med lämplig specialist innan behandling med Yuflyma påbörjas (se avsnitt 4.4). Patienter som behandlas med Yuflyma ska ges ett särskilt patientkort.

Efter korrekt utbildning i injektionsteknik kan patienterna själva injicera Yuflyma, om deras läkare anser att det är lämpligt och med medicinsk uppföljning vid behov.

Under behandling med Yuflyma ska andra samtidiga behandlingar (t.ex. kortikosteroider och/eller immunmodulerande medel) optimeras.

Dosering

Pediatriisk population

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit från 2 års ålder

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

Tabell 1. Dos av Yuflyma för patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

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

Tillgängliga data tyder på att klinisk respons vanligtvis uppnås inom 12 veckors behandling. Fortsatt behandling ska noggrant omprövas, om patienten inte har svarat inom denna tidsperiod.

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

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

Entesitrelaterad artrit

Rekommenderad dos av Yuflyma för patienter med entesitrelaterad artrit från 6 års ålder baseras på kroppsvikt (tabell 2). Yuflyma administreras varannan vecka via subkutan injektion.

Tabell 2. Dos av Yuflyma för patienter med entesitrelaterad artrit

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

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

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

Pediatrisk plackpsoriasis

Rekommenderad dos av Yuflyma för patienter med plackpsoriasis från 4 till 17 års ålder baseras på kroppsvikt (tabell 3). Yuflyma administreras via subkutan injektion.

Tabell 3. Dos av Yuflyma för pediatrika patienter med plackpsoriasis

Patientens vikt	Doseringsregim
15 kg till < 30 kg	Initial dos på 20 mg, följt av 20 mg varannan vecka med början en vecka efter den initiala dosen
≥ 30 kg	Initial dos på 40 mg, följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter den initiala dosen

Fortsatt behandling efter 16 veckor ska noggrant övervägas, om patienten inte har svarat inom denna tidsperiod.

Om förnyad behandling med adalimumab är indicerad, ska ovanstående riktlinjer för dos och behandlingstid följas.

Säkerheten för adalimumab hos pediatrika patienter med plackpsoriasis har utvärderats under i genomsnitt 13 månader.

Det finns ingen relevant användning av adalimumab för barn under 4 år för denna indikation.

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

Pediatrisk Crohns sjukdom

Rekommenderad dos av Yuflyma för patienter med Crohns sjukdom från 6 till 17 års ålder baseras på

kroppsvikt (tabell 4). Yuflyma administreras via subkutan injektion.

Tabell 4. Adalimumabdos för pediatrika patienter med Crohns sjukdom

Patientens vikt	Induktionsdos	Underhållsdos med start vecka 4
< 40 kg	• 40 mg vid vecka 0 och 20 mg vid vecka 2 Om det finns behov av ett snabbare behandlingssvar, kan följande dos användas (med medvetenhet om att risken för biverkningar kan vara högre vid användning av den högre induktionsdosen): • 80 mg vid vecka 0 och 40 mg vid vecka 2	20 mg varannan vecka
≥ 40 kg	• 80 mg vid vecka 0 och 40 mg vid vecka 2 Om det finns behov av ett snabbare behandlingssvar, kan följande dos användas (med medvetenhet om att risken för biverkningar kan vara högre vid användning av den högre induktionsdosen): • 160 mg vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2	40 mg varannan vecka

Patienter med otillräcklig respons kan ha nytta av en ökad dos:

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

Fortsatt behandling ska övervägas noga hos en patient utan respons vid vecka 12.

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

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

Pediatrik uveit

Rekommenderad dos av Yuflyma för pediatrika patienter med uveit från 2 års ålder baseras på kroppsvikt (tabell 5). Yuflyma administreras via subkutan injektion.

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

Tabell 5. Dos av Yuflyma för pediatrika patienter med uveit	
Patientens vikt	Doseringsregim
< 30 kg	20 mg varannan vecka i kombination med metotrexat
≥ 30 kg	40 mg varannan vecka i kombination med metotrexat

När behandling med Yuflyma påbörjas kan en laddningsdos på 40 mg för patienter < 30 kg eller 80 mg för patienter ≥ 30 kg administreras en vecka innan underhållsbehandling påbörjas. Det finns inga tillgängliga kliniska data om användning av en laddningsdos av adalimumab hos barn < 6 år (se avsnitt 5.2).

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

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

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

Försämrad njur- och/eller leverfunktion

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

Administreringssätt

Yuflyma administreras via subkutan injektion.

Fullständiga instruktioner för administrering finns i bipacksedeln.

Yuflyma finns tillgängligt i andra styrkor och förpackningsstorlekar.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverknings-satsnummer dokumenteras.

Infektioner

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

Behandling med Yuflyma ska inte påbörjas hos patienter med aktiva infektioner, inklusive kroniska eller lokala infektioner, förrän infektionerna är under kontroll. Hos patienter som har exponerats för tuberkulos och patienter som har rest i områden med hög risk för tuberkulos eller endemiska mykoser, såsom histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos, ska risk och nytta med behandling med Yuflyma övervägas innan behandling påbörjas (se *Andra opportunistiska infektioner*).

Patienter som utvecklar en ny infektion under behandling med Yuflyma ska övervakas noggrant och genomgå en fullständig diagnostisk utvärdering. Administrering av Yuflyma ska avbrytas om en patient utvecklar en ny allvarlig infektion eller sepsis och lämplig antimikrobiell eller antimykotisk behandling ska sättas in tills infektionen är under kontroll. Läkare ska iaktta försiktighet när behandling med Yuflyma övervägs till patienter med återkommande infektioner i anamnesen eller med underliggande tillstånd som

kan medföra ökad infektiöskänslighet, inklusive samtidig användning av immunsuppressiva läkemedel.

Allvarliga infektioner

Allvarliga infektioner, inklusive sepsis, på grund av bakteriella och mykobakteriella infektioner, invasiva svamp-, parasit- och virusinfektioner samt andra opportunistiska infektioner såsom listerios, legionellos och pneumocystis har rapporterats hos patienter som får adalimumab.

Andra allvarliga infektioner som observerats i kliniska prövningar är lunginflammation, pyelonefrit, septisk artrit och septikemi. Sjukhusinläggning eller dödlig utgång förknippad med infektioner har rapporterats.

Tuberkulos

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

Innan behandling med Yuflyma påbörjas måste alla patienter utvärderas för både aktiv och inaktiv ("latent") tuberkulosinfektion. Denna utvärdering ska omfatta en detaljerad medicinsk bedömning av patientens anamnes på tuberkulos eller eventuell tidigare exponering för personer med aktiv tuberkulos och tidigare och/eller pågående immunsuppressiv behandling. Lämpliga screeningtester (t.ex. tuberkulinhudtest och lungröntgen) ska utföras på alla patienter (lokala rekommendationer kan gälla). Det rekommenderas att genomförandet och resultaten av dessa tester registreras på patientkortet. Förskrivare påminns om risken för falskt negativa tuberkulintestresultat, särskilt hos patienter som är svårt sjuka eller immunsupprimerade.

Om aktiv tuberkulos diagnostiseras får behandling med Yuflyma inte påbörjas (se avsnitt 4.3).

I alla situationer som beskrivs nedan ska nytta/risk-förhållandet för behandlingen noggrant övervägas.

Om latent tuberkulos misstänks ska en läkare med erfarenhet av behandling av tuberkulos konsulteras.

Om latent tuberkulos diagnostiseras, måste lämplig behandling med anti-tuberkulosprofylax initieras innan behandling med Yuflyma påbörjas, och i enlighet med lokala rekommendationer.

Behandling med anti-tuberkulosprofylax ska också övervägas innan behandling med Yuflyma påbörjas hos patienter med flera eller signifikanta riskfaktorer för tuberkulos, trots ett negativt test för tuberkulos, och hos patienter med anamnes på latent eller aktiv tuberkulos hos vilka en adekvat behandlingskur inte kan bekräftas.

Trots profylaktisk behandling mot tuberkulos har fall av reaktiverad tuberkulos förekommit hos patienter som behandlats med adalimumab. Vissa patienter som framgångsrikt har behandlats för aktiv tuberkulos har utvecklat tuberkulos igen under behandling med adalimumab.

Patienter ska instrueras att söka medicinsk rådgivning om tecken/symtom som tyder på en tuberkulosinfektion (t.ex. ihållande hosta, avmagring/viktminskning, lätt feber, håglöshet) inträffar under eller efter behandling med Yuflyma.

Andra opportunistiska infektioner

Opportunistiska infektioner, inklusive invasiva svampinfektioner, har observerats hos patienter som får adalimumab. Dessa infektioner har inte konsekvent identifierats hos patienter som tar TNF-antagonister

och detta har resulterat i förseningar av lämplig behandling, vilket ibland haft dödlig utgång.

Hos patienter som utvecklar tecken och symtom såsom feber, sjukdomskänsla, viktninskning, svettningar, hosta, dyspné och/eller lunginfiltrat eller annan allvarlig systemisk sjukdom, med eller utan samtidig chock, ska en invasiv svampinfektion misstänkas och administreringen av Yuflyma omedelbart avbrytas. Diagnos och administrering av empirisk antimykotisk behandling till dessa patienter ska ske i samråd med en läkare med expertis inom vård av patienter med invasiva svampinfektioner.

Reaktivering av hepatit B-virus

Reaktivering av hepatit B har förekommit hos patienter som är kroniska bärare av detta virus (dvs. yntigenpositiva) och som får en TNF-antagonist inklusive adalimumab. Vissa fall har haft dödlig utgång. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Yuflyma påbörjas. För patienter som testar positivt för hepatit B-infektion rekommenderas konsultation med en läkare med expertis inom behandling av hepatit B.

Bärare av HBV som behöver behandling med Yuflyma ska övervakas noggrant för tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och i flera månader efter avslutad behandling. Adekvata data saknas från behandling av patienter som är bärare av HBV och som i samband med behandling med TNF-antagonister fått antiviral behandling, för att förhindra HBV-reaktivering. Hos patienter som utvecklar HBV-reaktivering, ska behandling med Yuflyma avbrytas och effektiv antiviral behandling med lämplig understödjande behandling sättas in.

Neurologiska händelser

TNF-antagonister inklusive adalimumab har i sällsynta fall förknippats med nydebuterade eller förvärrade kliniska symtom och/eller radiografiska belägg för demyeliniserande sjukdom i centrala nervsystemet, inklusive multipel skleros och optisk neurit, samt perifer demyeliniserande sjukdom, inklusive Guillain-Barrés syndrom. Förskrivare ska iaktta försiktighet när de överväger att använda Yuflyma till patienter med tidigare existerande eller nyligen debuterad demyeliniserande sjukdom i centrala eller perifera nervsystemet. Utsättning av Yuflyma ska övervägas om någon av dessa sjukdomar utvecklas. Det finns ett känt samband mellan intermediär uveit och centrala demyeliniserande sjukdomar. Neurologisk utvärdering ska utföras hos patienter med icke-infektös intermediär uveit, innan behandling med Yuflyma påbörjas och regelbundet under behandlingen, för att bedöma om det finns några tidigare existerande eller nydebuterade centrala demyeliniserande sjukdomar.

Allergiska reaktioner

Allvarliga allergiska reaktioner förknippade med adalimumab var sällsynta under kliniska prövningar. Icke-allvarliga allergiska reaktioner förknippade med adalimumab var ovanliga under kliniska prövningar. Rapporter om allvarliga allergiska reaktioner inklusive anafylaxi har erhållits efter administrering av adalimumab. Om en anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig allergisk reaktion inträffar, ska administreringen av Yuflyma avbrytas omedelbart och lämplig behandling sättas in.

Immunsuppression

I en studie med 64 patienter med reumatoid artrit som behandlades med adalimumab, sågs inga tecken på minskad fördröjd överkänslighet, sänkta immunglobulinnivåer eller förändringar i antalet effektor T-, B- och NK-celler, monocyter/makrofager och neutrofiler.

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

I de kontrollerade delarna av kliniska prövningar med TNF-antagonister har fler fall av maligniteter,

inklusive lymfom, observerats hos patienter som fått en TNF-antagonist jämfört med kontrollpatienter. Förekomsten var dock sällsynt. Efter godkännande för försäljning har fall av leukemi rapporterats hos patienter som behandlats med en TNF-antagonist. Det finns en ökad bakgrundsrisk för lymfom och leukemi hos patienter med reumatoid artrit med långvarig, högaktiv, inflammatorisk sjukdom, vilket komplicerar riskuppskattningen. Med nuvarande kunskap kan en möjlig risk för utveckling av lymfom, leukemi och andra maligniteter hos patienter som behandlas med en TNF-antagonist inte uteslutas.

Maligniteter, vissa med dödlig utgång, har rapporterats hos barn, ungdomar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlats med TNF-antagonister (initiering av behandling ≤ 18 års ålder), inklusive adalimumab efter marknadsintroduktion. Ungefär hälften av fallen var lymfom. De andra fallen representerade en rad olika maligniteter och omfattade sällsynta maligniteter som vanligtvis förknippas med immunsuppression. En risk för utveckling av maligniteter hos barn och ungdomar som behandlas med TNF-antagonister kan inte uteslutas.

Sällsynta fall av hepatosplenärt T-cellslymfom har efter marknadsintroduktionen identifierats hos patienter som behandlats med adalimumab. Denna sällsynta typ av T-cellslymfom har ett mycket aggressivt sjukdomsförlopp och är vanligtvis dödlig. Vissa av dessa hepatosplenära T-cellslymfom med adalimumab har förekommit hos unga vuxna patienter som samtidigt behandlats med azatioprin eller 6-merkaptopurin för inflammatorisk tarmsjukdom. Den potentiella risken med kombinationen av azatioprin eller 6-merkaptopurin och Yuflyma ska noggrant övervägas. En risk för utveckling av hepatosplenärt T-cellslymfom hos patienter som behandlas med Yuflyma kan inte uteslutas (se avsnitt 4.8).

Inga studier har utförts som inkluderar patienter med malignitet i anamnesen eller hos vilka behandling med adalimumab fortsatt efter utveckling av malignitet. Därför ska ytterligare försiktighet iaktas vid övervägande av behandling med Yuflyma för dessa patienter (se avsnitt 4.8).

Alla patienter, särskilt patienter med anamnes på omfattande immunsuppressiv behandling eller psoriasispatienter med anamnes på PUVA-behandling, ska undersökas för förekomst av icke-melanom hudcancer före och under behandling med Yuflyma. Melanom och Merkelcellskarcinom har också rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonister inklusive adalimumab (se avsnitt 4.8).

I en explorativ klinisk prövning som utvärderade användningen av en annan TNF-antagonist, infliximab, hos patienter med måttlig till svår kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL), rapporterades fler maligniteter, huvudsakligen i lungan eller huvud och hals, hos infliximab-behandlade patienter jämfört med kontrollpatienter. Alla patienter hade anamnes på att vara storrökare. Därför bör försiktighet iaktas vid användning av någon TNF-antagonist till KOL-patienter, liksom till patienter med ökad risk för malignitet orsakad av storrökning.

Med aktuella data är det inte känt om behandling med adalimumab påverkar risken för utveckling av dysplasi eller koloncancer. Alla patienter med ulcerös kolit som löper ökad risk för dysplasi eller kolonkarcinom (till exempel patienter med långvarig ulcerös kolit eller primär skleroserande kolangit) eller som tidigare haft dysplasi eller kolonkarcinom bör undersökas regelbundet med avseende på dysplasi före behandling och under hela sjukdomsförloppet. Denna undersökning bör omfatta koloskopi och biopsier enligt lokala rekommendationer.

Hematologiska reaktioner

Sällsynta rapporter om pancytopeni, inklusive aplastisk anemi, har rapporterats med TNF-antagonister. Hematologiska biverkningar, inklusive medicinskt signifikant cytopeni (t.ex. trombocytopeni, leukopeni) har rapporterats med adalimumab. Alla patienter ska uppmanas att omedelbart uppsöka läkare om de utvecklar tecken och symtom som tyder på blod dyskrasier (t.ex. ihållande feber, blåmärken, blödning, blekhet) under behandling med Yuflyma. Utsättande av Yuflyma-behandling bör övervägas hos patienter med bekräftade signifikanta hematologiska avvikelser.

Vaccinationer

Liknande antikroppssvar som mot standardtyperna av det 23-valenta pneumokockvaccinet och trivalenta influensavirusvaccinet observerades i en studie hos 226 vuxna patienter med reumatoid artrit som behandlades med adalimumab eller placebo. Inga data finns tillgängliga om sekundär överföring av infektion av levande vacciner hos patienter som får adalimumab.

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

Patienter som behandlas med Yuflyma kan få samtidiga vaccinationer, med undantag för levande vacciner. Administrering av levande vacciner (t.ex. BCG-vaccin) till spädbarn som exponerats för adalimumab i livmodern rekommenderas inte under 5 månader efter moderns sista adalimumabinjektion under graviditeten.

Kronisk hjärtsvikt

I en klinisk prövning med en annan TNF-antagonist har förvärrad kronisk hjärtsvikt och ökad mortalitet på grund av kronisk hjärtsvikt observerats. Fall av förvärrad kronisk hjärtsvikt har också rapporterats hos patienter som får adalimumab. Yuflyma ska användas med försiktighet hos patienter med lindrig hjärtsvikt (NYHA klass I/II). Yuflyma är kontraindicerat vid måttlig till svår hjärtsvikt (se avsnitt 4.3). Behandling med Yuflyma måste avbrytas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade symtom på kronisk hjärtsvikt.

Autoimmuna processer

Behandling med Yuflyma kan resultera i att autoimmuna antikroppar bildas. Inverkan av långtidsbehandling med adalimumab på utvecklingen av autoimmuna sjukdomar är okänd. Om en patient utvecklar symtom som tyder på lupusliknande syndrom efter behandling med Yuflyma och är positiv för antikroppar mot dubbelsträngat DNA, ska fortsatt behandling med Yuflyma inte ges (se avsnitt 4.8).

Samtidig administrering av biologiska DMARDs eller TNF-antagonister

Allvarliga infektioner sågs i kliniska studier med samtidig användning av anakinra och en annan TNF-antagonist, etanercept, utan någon ytterligare klinisk fördel jämfört med enbart etanercept. På grund av biverkningsbildningen som observerats vid kombinationsbehandling med etanercept och anakinra, kan liknande toxiciteter också uppstå vid kombination med anakinra och andra TNF-antagonister. Kombinationen av adalimumab och anakinra rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av adalimumab och andra biologiska DMARD:er (t.ex. anakinra och abatacept) 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 avseende säkerhet vid kirurgiska ingrepp hos patienter som behandlas med adalimumab. Den långa halveringstiden för adalimumab ska beaktas om ett kirurgiskt ingrepp planeras. En patient som behöver opereras under behandling med Yuflyma ska övervakas noggrant med avseende på infektioner och lämpliga åtgärder ska vidtas. Det finns begränsad erfarenhet avseende säkerhet hos patienter som genomgår artroplastik under pågående adalimumab-behandling.

Tunntarmsobstruktion

Uteblivet svar på behandling av Crohns sjukdom kan indikera närvaro av fast fibrotisk striktur som kan kräva kirurgisk behandling. Tillgängliga data tyder på att adalimumab inte förvärrar eller orsakar strikturer.

Äldre

Frekvensen av allvarliga infektioner hos adalimumab-behandlade personer över 65 år (3,7 %) var högre än hos patienter under 65 år (1,5 %). Några av infektionerna hade dödlig utgång. Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt infektionsrisken vid behandling av äldre.

Pediatrisk population

Se Vaccinationer ovan.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 0,2 ml-dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Adalimumab i monoterapi och i kombination med metotrexat har studerats hos patienter med reumatoid artrit, polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och psoriasisartrit. Antikroppsbildningen var lägre när adalimumab gavs tillsammans med metotrexat jämfört med användning som 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 adalimumab och anakinra rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 "Samtidig administrering av biologiska DMARD:er eller TNF-antagonister").

Kombinationen av adalimumab och abatacept rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 "Samtidig administrering av biologiska DMARD:er eller TNF-antagonister").

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska överväga att använda adekvat preventivmetod för att förhindra graviditet och fortsätta att använda detta i minst fem månader efter den sista behandlingen med Yuflyma.

Graviditet

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

I ett prospektivt kohortregister inkluderades 257 kvinnor med reumatoid artrit (RA) eller Crohns sjukdom (Crohns) som behandlades med adalimumab åtminstone under den första trimestern och 120 kvinnor med RA eller Crohns som inte behandlades med adalimumab. Det primära resultatmåttet var prevalensen av större medfödda missbildningar. Frekvensen graviditeter som ledde till minst ett levande fött spädbarn med en större missbildning var 6/69 (8,7 %) hos kvinnorna med RA som behandlades med adalimumab

och 5/74 (6,8 %) hos kvinnorna med obehandlad RA (ojusterad oddskvot 1,31, 95 % KI 0,38-4,52) och 16/152 (10,5 %) hos de kvinnor med Crohns som behandlades med adalimumab och 3/32 (9,4 %) av kvinnorna med obehandlad Crohns (ojusterad oddskvot 1,14, 95 % KI 0,31-4,16). Justerad oddskvot (med hänsyn till skillnader vid baslinjen) var 1,10 (95% KI 0,45-2,73) med RA och Crohns kombinerat. Det fanns inga distinkta skillnader mellan kvinnor som behandlades med adalimumab och obehandlade kvinnor för de sekundära resultatmåttan spontana aborter, smärre missbildningar, för tidig förlossning, födelsestorlek och allvarliga eller opportunistiska infektioner och inga dödfödslar eller maligniteter rapporterades. Tolkningen av data kan påverkas på grund av studiens metodologiska begränsningar, inklusive liten gruppstorlek och icke-randomiserad design.

I en utvecklingstoxicitetsstudie på apor sågs inga tecken på maternell toxicitet, embryotoxicitet eller teratogenicitet. Prekliniska data avseende toxicitet efter födseln för adalimumab saknas (se avsnitt 5.3).

På grund av dess hämning av TNF α kan adalimumab som administreras under graviditet påverka det normala immunsvaret hos det nyfödda barnet. Adalimumab ska endast användas under graviditet om det finns ett uttalat behov.

Adalimumab kan överföras via placenta till serum hos nyfödda barn som fötts av kvinnor som behandlats med adalimumab under graviditet. Följaktligen kan dessa spädbarn löpa ökad risk för infektion. Administrering av levande vacciner (t.ex. BCG-vaccin) till spädbarn som exponerats för adalimumab i livmodern rekommenderas inte under 5 månader efter moderns sista adalimumabinjektion under graviditeten.

Amning

Begränsad information från publicerad litteratur tyder på att adalimumab utsöndras i bröstmjolk vid mycket låga koncentrationer. Koncentrationerna av adalimumab i bröstmjolk var 0,1 % till 1 % av moderns serumnivå. Vid peroral administrering genomgår immunglobulin G-proteiner proteolys i magtarmkanalen och har dålig biotillgänglighet. Inga effekter förväntas på ammade nyfödda/spädbarn. Följaktligen kan Yuflyma användas under amning.

Fertilitet

Prekliniska data om fertilitetseffekter av adalimumab finns inte tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yuflyma har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel och nedsatt syn kan uppträda efter administrering av Yuflyma (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Adalimumab studerades hos 9 506 patienter i pivotala kontrollerade och öppna studier i upp till 60 månader eller mer. Dessa studier omfattade patienter med reumatoid artrit med kortvarig och långvarig sjukdom, juvenil idiopatisk artrit (polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit) såväl som patienter med axial spondylartrit (ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS), psoriasisartrit, Crohns sjukdom, ulcerös kolit, psoriasis, hidradenitis suppurativa och uveit. De pivotala kontrollerade studierna omfattade 6 089 patienter som fick adalimumab och 3 801 patienter som fick placebo eller en aktiv komparator under den kontrollerade perioden.

Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar under den dubbelblinda, kontrollerade delen av de pivotala studierna var 5,9 % för patienter som tog adalimumab och 5,4 % för kontrollbehandlade patienter.

De vanligaste rapporterade biverkningarna är infektioner (såsom nasofaryngit, övre luftvägsinfektion och bihåleinflammation), reaktioner vid injektionsstället (erytem, klåda, blödning, smärta eller svullnad), huvudvärk och muskuloskeletal smärta.

Allvarliga biverkningar har rapporterats för adalimumab. TNF-antagonister, såsom adalimumab, påverkar immunsystemet och deras användning kan påverka kroppens försvar mot infektion och cancer.

Dödliga och livshotande infektioner (inklusive sepsis, opportunistiska infektioner och TBC), reaktivering av hepatit B-virus (HBV) och olika maligniteter (inklusive leukemi, lymfom och hepatosplenärt T-cellslymfom) har också rapporterats vid användning av adalimumab.

Allvarliga hematologiska, neurologiska och autoimmuna reaktioner har också rapporterats. Dessa omfattar sällsynta rapporter om pancytopeni, aplastisk anemi, centrala och perifera demyeliniserande händelser och rapporter om lupus, lupusrelaterade tillstånd och Stevens-Johnsons syndrom.

Pediatrik population

I allmänhet var biverkningarna hos pediatrika patienter likartade de som sågs hos vuxna patienter, både med avseende på frekvens och typ.

Lista över biverkningar i tabellform

Följande lista över biverkningar är baserad på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenhet efter introduktion för försäljning och visas efter organsystemklass och frekvens i tabell 6 nedan: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna enligt fallande svårighetsgrad. Den högsta frekvensen som ses bland de olika indikationerna har inkluderats. En asterisk (*) visas i kolumnen för organsystemklass om ytterligare information finns på annan plats i avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8.

Tabell 6 Biverkningar

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Luftvägsinfektioner (inklusive nedre och övre luftvägsinfektion, pneumoni, sinuit, faryngit, nasofaryngit och herpesviruspneumoni)
	Vanliga	Systemiska infektioner (inklusive sepsis, candida och influensa), intestinala infektioner (inklusive viral gastroenterit), hud- och mjukdelsinfektioner (inklusive paronyki, cellulit, impetigo, nekrotiserande fasciit och herpes zoster), öroninfektioner, orala infektioner (inklusive herpes simplex, oral herpes och tandinfektioner), infektioner i fortplantningsorganen (inklusive vulvovaginal svampinfektion), urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit),

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
		svampinfektioner, ledinfektioner
	Mindre vanliga	Neurologiska infektioner (inklusive virusmeningit), opportunistiska infektioner och tuberkulos (inklusive koccidioidomykos, histoplasmos och infektion orsakad av mycobacterium avium-komplex), bakteriella infektioner, ögoninfektioner, divertikulit ¹⁾
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Vanliga	Hudcancer exklusive melanom (inklusive basalcellscancer och skivepitelcancer), benign neoplasm
	Mindre vanliga	Lymfom**, tumör i solida organ (inklusive bröstcancer, lungtumör och sköldkörteltumör), melanom**
	Sällsynta	Leukemi ¹⁾
	Ingen känd frekvens	Hepatosplenärt T-cellslymfom ¹⁾ , Merkelcellskarcinom (neuroendokrin tumör i huden) ¹⁾ , Kaposi sarkom
Blodet och lymfsystemet*	Mycket vanliga	Leukopeni (inklusive neutropeni och agranulocytos), Anemi
	Vanliga	Leukocytos, Trombocytopeni
	Mindre vanliga	Idiopatisk trombocytopen purpura
	Sällsynta	Pancytopeni
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighet, allergier (inklusive säsongsbunden allergi)
	Mindre vanliga	Sarkoidos ¹⁾ , vaskulit
	Sällsynta	Anafylaxi ¹⁾
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Förhöjda lipider
	Vanliga	Hypokalemi förhöjda urinsyror, avvikande natrium i blod, hypokalcemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering
Psykiska störningar	Vanliga	Humörförändringar (inklusive depression), ångest, Sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Parestesier (inklusive hypoestesi), migrän, nervrotskompression
	Mindre vanliga	Cerebrovaskulär händelse ¹⁾ , tremor,

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
		neuropati
	Sällsynta	Multipel skleros, demyeliniserande sjukdomar (t.ex. optisk neurit, Guillain-Barrés syndrom) ¹⁾
Ögon	Vanliga	Synnedsättning, konjunktivit, blefarit, ögonsvullnad
	Mindre vanliga	Diplopi
Öron och balansorgan	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Dövhhet, tinnitus
Hjärtat	Vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Hjärtinfarkt ¹⁾ , arytm, kronisk hjärtsvikt
	Sällsynta	Hjärtstillestånd
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni, rodnad, hematom
	Mindre vanliga	Aortaaneurysm, vaskulär arteriell okklusion, tromboflebit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Astma, dyspné, hosta
	Mindre vanliga	Pulmonell emboism ¹⁾ , interstitiell lungsjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom, pneumonit, pleurautgjutning ¹⁾
	Sällsynta	Pulmonell fibros ¹⁾
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärta, illamående och kräkningar
	Vanliga	GI-blödning, Dyspepsi gastroesofagal reflux sjukdom, Sicca syndrom
	Mindre vanliga	Pankreatit, dysfagi, ansiktsödem
	Sällsynta	Tarmperforation ¹⁾
Lever och gallvägar*	Mycket vanliga	Förhöjda leverenzzymer
	Mindre vanliga	Kolecystit och kolelitis, leversteatos, förhöjt bilirubin
	Sällsynta	Hepatit reaktivering av hepatit B ¹⁾ , autoimmun hepatit ¹⁾
	Ingen känd frekvens	Leversvikt ¹⁾
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag (inklusive exfoliativa hudutslag)

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
	Vanliga	Nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis (inklusive palmoplantar pustulös psoriasis) ¹⁾ , urtikaria, blåmärken (inklusive purpura), dermatit (inklusive eksem), sköra naglar, hyperhidros, alopeci ¹⁾ , pruritus
	Mindre vanliga	Nattsvettningar, ärr
	Sällsynta	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnsons syndrom ¹⁾ , angioödem ¹⁾ , kutan vaskulit ¹⁾ lichenoid hudreaktion ¹⁾
	Ingen känd frekvens	Försämring av symtom på dermatomyosit ¹⁾
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta
	Vanliga	Muskelspasmer (inklusive förhöjt blodkreatininfosfokinas)
	Mindre vanliga	Rabdomyolys, systemisk lupus erythematosus
	Sällsynta	Lupus-liknande syndrom ¹⁾
Njurar och urinvägar	Vanliga	Försämrade njurfunktion, hematuri
	Mindre vanliga	Nokturi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Erektill dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*	Mycket vanliga	Reaktion vid injektionsstället (inklusive erytem vid injektionsstället)
	Vanliga	Bröstmärta, ödem, feber ¹⁾
	Mindre vanliga	Inflammation
Undersökningar	Vanliga	Koagulations- och blödningsrubbningar (inklusive förlängd aktiverad partiell tromboplastintid), positivt autoantikroppstest (inklusive dubbelsträngad DNA-antikropp), förhöjt blodlaktatdehydrogenas
	Ingen känd frekvens	Viktökning ²⁾
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Försämrade läkningar

* ytterligare information finns på andra ställen i avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8

** inklusive öppna förlängningsstudier

¹⁾ inklusive spontana rapporteringsdata

²⁾ Medelförändringen av kroppsvikten från baslinjen för adalimumab varierade mellan 0,3 kg och 1,0 kg för alla indikationer för vuxna jämfört med (minus) -0,4 kg till 0,4 kg för placebo under en behandlingsperiod på 4–6 månader. Viktökning på 5–6 kg har även observerats i långvariga förlängningsstudier med en medelxponeringstid på ca 1–2 år utan kontrollgrupp, i synnerhet hos

patienter med Crohns sjukdom och ulcerös kolit. Mekanismen bakom denna effekt är oklar men kan vara associerad med adalimumabs antiinflammatoriska effekt.

Uveit

Säkerhetsprofilen för patienter med uveit som behandlades med adalimumab varannan vecka överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för adalimumab.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Reaktioner på injektionsstället

I de pivotala kontrollerade studierna med vuxna och barn utvecklade 12,9 % av patienterna som behandlades med adalimumab reaktioner vid injektionsstället (erytem och/eller klåda, blödning, smärta eller svullnad), jämfört med 7,2 % av patienterna som fick placebo eller aktiv kontroll. Reaktioner på injektionsstället krävde i allmänhet inte utsättning av läkemedlet.

Infektioner

I de pivotala kontrollerade studierna med vuxna och barn var infektionsfrekvensen 1,51 per patientår hos de patienter som behandlades med adalimumab och 1,46 per patientår hos patienter som behandlades med placebo och aktiv kontrollbehandling. Infektionerna bestod främst av nasofaryngit, övre luftvägsinfektion och bihåleinflammation. De flesta patienter fortsatte med adalimumab efter att infektionen hade försvunnit.

Incidensen av allvarliga infektioner var 0,04 per patientår hos patienter som behandlades med adalimumab och 0,03 per patientår hos patienter som behandlades med placebo och aktiv kontrollbehandling.

I kontrollerade och öppna studier hos vuxna och barn med adalimumab har allvarliga infektioner (inklusive dödliga infektioner, som förekom i sällsynta fall) rapporterats, vilket inkluderar rapporter om tuberkulos (inklusive miliärt och extrapulmonellt läge) och invasiva opportunistiska infektioner (t.ex. disseminerad eller extrapulmonell histoplasmos, blastomykos, koccidioidomykos, pneumocystis-pneumoni, kandidos, candidos, aspergillos och listerios). De flesta fallen av tuberkulos inträffade inom de första åtta månaderna efter behandlingsstart och kan tänkas återspegla återfall av latent sjukdom.

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

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

Under de kontrollerade delarna av de pivotala adalimumab studierna på vuxna med minst 12 veckors varaktighet hos patienter med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit, ankyloserande spondylit, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit, psoriasisartrit, psoriasis hydradenitis suppurativa, Crohns sjukdom, ulcerös kolit och uveit, maligniteter, utöver lymfom och icke-melanom hudcancer, observerades med en frekvens (95 % konfidensintervall) på 6,8 (4,4, 10,5) per 1 000 patientår bland 5 291 patienter som behandlades med adalimumab jämfört med en frekvens på 6,3 (3,4, 11,8) per 1 000 patientår bland 3 444 kontrollpatienter (medianbehandlingstiden 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 bland patienter som behandlades med adalimumab och 3,2 (1,3; 7,6) per 1 000 patientår bland kontrollpatienter. Av dessa hudcancerfall förekom skivepitelkarcinom med en frekvens (95 % konfidensintervall) på 2,7 (1,4, 5,4) per 1 000 patientår hos patienter som behandlades med adalimumab och 0,6 (0,1, 4,5) per 1 000 patientår bland kontrollpatienter. Frekvensen (95 % konfidensintervall) av lymfom var 0,7 (0,2; 2,7) per 1 000 patientår bland patienter som behandlades med adalimumab och 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 patientår bland kontrollpatienter.

När man kombinerar kontrollerade delar av dessa studier och pågående och avslutade öppna förlängningsstudier med en medianvaraktighet på cirka 3,3 år, inklusive 6 427 patienter och över 26 439 patientår av behandling, är den observerade frekvensen av maligniteter, förutom lymfom och icke-melanom hudcancer, cirka 8,5 per 1 000 patientår. Den observerade frekvensen av icke-melanom hudcancer är cirka 9,6 per 1 000 patientår och den observerade frekvensen av lymfom är cirka 1,3 per 1 000 patientår.

Efter godkännande för försäljning från januari 2003 till december 2010, främst hos patienter med reumatoid artrit, är den rapporterade frekvensen av spontant maligniteter cirka 2,7 per 1 000 patientår. De spontant rapporterade frekvenserna för icke-melanom hudcancer och lymfom är cirka 0,2 respektive 0,3 per 1 000 patientbehandlingsår (se avsnitt 4.4).

Sällsynta fall av hepatosplenärt T-cellslymfom har efter godkännande för försäljning identifierats hos patienter som behandlats med adalimumab (se avsnitt 4.4).

Autoantikroppar

Patienterna fick lämna serumprover som testades för autoantikroppar vid flera tidpunkter i reumatoid artrit-studie I – V. I dessa studier hade 11,9% av patienterna som behandlades med adalimumab och 8,1% av patienterna som behandlades med placebo och aktiv kontroll, och som hade negativa antinukleära antikroppstitrar vid baslinjen, positiva titrar vid vecka 24. Två av 3 441 patienter som behandlades med adalimumab i alla reumatoid artrit- och psoriasisartritstudier utvecklade kliniska tecken som tyder på nydebuterat lupusliknande syndrom. Patienterna förbättrades efter utsättande av behandlingen. Inga patienter utvecklade lupusnefrit eller symtom i centrala nervsystemet.

Lever och gallvägar

I kontrollerade fas 3-studier med adalimumab hos patienter med reumatoid artrit och psoriasisartrit med en kontrollperiod som sträcker sig från 4 till 104 veckor, förekom ALAT-stegringar $\geq 3 \times$ ULN (övre normalvärdet [upper limit of normal]) hos 3,7 % av patienterna som behandlades med adalimumab och 1,6 % av de kontrollbehandlade patienterna.

I kontrollerade fas 3-studier av adalimumab hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 4 till 17 år och patienter entesitrelaterad artrit som var 6 till 17 år, förekom ALAT-stegringar $\geq 3 \times$ ULN hos 6,1 % av patienterna som behandlades med adalimumab och 1,3 % av de kontrollbehandlade patienterna. De flesta ALAT-stegringar inträffade vid samtidig metotrexatbehandling. Inga ALAT-stegringar $\geq 3 \times$ ULN förekom i fas 3-studien av adalimumab hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 2 till < 4 år.

I kontrollerade fas 3-studier med adalimumab hos patienter med Crohns sjukdom och ulcerös kolit med en kontrollperiod på 4 till 52 veckor förekom ALAT-stegringar $\geq 3 \times$ ULN hos 0,9 % av patienter som behandlades med adalimumab och 0,9 % av kontrollbehandlade patienter.

I fas 3-studien av adalimumab hos patienter med pediatriisk Crohns sjukdom, som utvärderade effekt och

säkerhet med två kroppsviktsjusterade underhållsdosregimer efter kroppsviktsjusterad induktionsbehandling med upp till 52 veckors behandling, förekom ALAT-stegringar $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 2,6 % (5/192) av patienter av vilka 4 fick samtidigt immunosuppressiva medel vid baslinjen.

I kontrollerade fas 3-studier med adalimumab hos patienter med plackpsoriasis med en kontrollperiod som sträcker sig från 12 till 24 veckor, förekom ALAT-stegringar $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 1,8 % av patienter som behandlades med adalimumab och 1,8 % av kontrollbehandlade patienter.

Inga ALAT-stegringar $\geq 3 \times \text{ULN}$ inträffade i fas 3-studien av adalimumab hos pediatrika patienter med plackpsoriasis.

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

Över alla indikationer i kliniska prövningar var patienter med förhöjt ALAT asymtomatiska och i de flesta fall var förhöjningarna övergående och försvann vid fortsatt behandling. Det har dock även förekommit rapporter efter marknadsintroduktion om leversvikt samt mindre allvarliga leversjukdomar som kan föregå leversvikt, såsom hepatit inklusive autoimmun hepatit, hos patienter som får adalimumab.

Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

I studier av vuxna patienter med Crohns sjukdom sågs högre incidens av maligna och allvarliga infektionsrelaterade biverkningar med kombinationen adalimumab och azatioprin/6-merkaptopurin jämfört med adalimumab ensamt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunosuppressiva medel, hämmare av tumörnekrosfaktor alfa (TNF- α). ATC-kod: L04AB04

Yuflyma tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens [webbplats http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

Verkningsmekanism

Adalimumab binder specifikt till TNF och neutraliserar den biologiska funktionen hos TNF genom att blockera dess interaktion med TNF-receptorerna p55 och p75 på cellytan.

Adalimumab modulerar även biologiska svar som induceras eller regleras av TNF, inklusive förändringar i nivåerna av adhesionsmolekyler som ansvarar för leukocytmigration (ELAM-1, VCAM-1 och ICAM-1 med en IC₅₀ på 0,1–0,2 nM).

Farmakodynamisk effekt

Efter behandling med adalimumab observerades en snabb minskning av nivåerna av inflammationsreaktanter i akutfasen (C-reaktivt protein (CRP) och erytrocytsedimenteringshastighet (erythrocyte sedimentation rate, ESR)) och serumcytokiner (IL-6) jämfört med baslinjen hos patienter med reumatoid artrit. Serumnivåerna av matrixmetalloproteinaser (MMP-1 och MMP-3) som producerar vävnadsremodellering som ansvarar för broskdestruktion minskade också efter administrering av adalimumab. Patienter som behandlades med adalimumab upplevde vanligtvis en förbättring av hematologiska tecken på kronisk inflammation.

En snabb minskning av CRP-nivåerna observerades också hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, Crohns sjukdom, ulcerös kolit och hidradenitis suppurativa efter behandling med adalimumab. Hos patienter med Crohns sjukdom sågs en minskning av antalet celler som uttryckte inflammatoriska markörer i tjocktarmen, inklusive en signifikant minskning av uttryckande av TNF α . Endoskopiska studier av tarmslemhinna har visat tecken på slemhinneläkning hos patienter behandlade med adalimumab.

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxna med reumatoid artrit

Adalimumab utvärderades hos över 3 000 patienter i alla kliniska prövningar av reumatoid artrit. Effekten och säkerheten av adalimumab utvärderades i fem randomiserade, dubbelblinda och välkontrollerade studier. Vissa patienter behandlades i upp till 120 månader.

RA-studie I utvärderade 271 patienter, ≥ 18 år gamla, med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit som inte hade svarat på behandling med minst ett sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel och som haft otillräcklig effekt av metotrexat vid doser på 12,5 till 25 mg (10 mg om metotrexatintolerant) varje vecka och vars metotrexatdos förblev konstant på 10 till 25 mg varje vecka. Doser på 20, 40 eller 80 mg adalimumab eller placebo gavs varannan vecka i 24 veckor.

RA-studie II utvärderade 544 patienter, ≥ 18 år gamla, med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit som inte hade svarat på behandling med minst ett sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel. Doser på 20 eller 40 mg adalimumab gavs genom subkutan injektion varannan vecka och med placebo på alternativa veckor eller varje vecka i 26 veckor. Placebo gavs varje vecka under samma tidsperiod. Inga andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel var tillåtna.

RA-studie III utvärderade 619 patienter, ≥ 18 år gamla, med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit som inte svarat tillräckligt på metotrexat vid doser på 12,5 till 25 mg eller som varit intoleranta mot 10 mg metotrexat varje vecka. Det fanns tre grupper i denna studie. Den första fick placeboinjektioner varje vecka i 52 veckor. Den andra fick 20 mg adalimumab varje vecka i 52 veckor. Den tredje gruppen fick 40 mg adalimumab varannan vecka med placeboinjektioner på alternativa veckor. Efter att de första 52 veckorna fullbordats inkluderades 457 patienter i en öppen förlängningsfas där 40 mg adalimumab/MTX administrerades varannan vecka i upp till 10 år.

RA-studie IV bedömde främst säkerheten hos 636 patienter, ≥ 18 år gamla, med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit. Patienter fick antingen vara DMARD-naiva eller stå kvar på sin redan befintliga reumatologiska behandling, under förutsättning att behandlingen var stabil sedan minst 28 dagar. Dessa behandlingar inkluderade metotrexat, leflunomid, hydroxiklorokin, sulfasalazin och/eller gulsalter. 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 svår aktiv tidig reumatoid artrit (genomsnittlig sjukdomsvaraktighet kortare än 9 månader). Denna studie utvärderade effekten av behandling med adalimumab 40 mg varannan vecka i kombination med metotrexat, adalimumab 40 mg varannan vecka som monoterapi respektive metotrexat som monoterapi, för att minska tecken och symtom och progressionshastighet för ledskada vid reumatoid artrit i 104 veckor. Efter att de första 104 veckorna fullbordats inkluderades 497 patienter i en öppen förlängningsfas, där 40 mg adalimumab administrerades varannan vecka i upp till 10 år.

Det primära resultatmåttet i RA-studie I, II och III och det sekundära resultatmåttet i RA-studie IV var procentandelen patienter som uppnådde en ACR 20-respons (respons enligt amerikanska reumatologikollegiets [American College of Rheumatology, ACR] kriterier) vid vecka 24 eller 26. Det primära resultatmåttet i RA-studie V var procentandelen patienter som uppnådde en ACR 50-respons vid vecka 52. RA-studie III och V hade ett ytterligare primärt resultatmätt vid 52 veckor bestående av fördröjning av sjukdomsprogression (som fastställdes med röntgenresultat). RA-studie III hade också ett primärt resultatmätt bestående av förändringar i livskvalitet.

ACR-respons

Andelen patienter som behandlades med adalimumab som uppnådde ACR 20-, 50- och 70-respons var konsekvent tvärsöver RA-studie I, II och III. Resultaten för dosen 40 mg varannan vecka sammanfattas i tabell 7.

Tabell 7.
ACR-respons i placebokontrollerade studier
(procentandel patienter)

Respons	RA-studie I ^{a**}		RA-studie II ^{a**}		RA-studie III ^{a**}	
	Placebo MTX ^c n=200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 95	Placebo n = 95	Adalimumab ^b n = 95	Placebo MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 95
ACR 20						
6 månader	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 månader	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 månader	6,7	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 månader	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 månader	3,3 %	23,8 %	1,8	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 månader	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	4,5	23,2 %

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

^b 40 mg adalimumab administrerat varannan vecka

^c MTX = metotrexat

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

I RA-studie I-IV förbättrades alla enskilda komponenter i ACR-responskriterierna (antal ömma och svullna leder, läkarens och patientens bedömning av sjukdomsaktivitet och smärta, poäng på funktionshinderindex på frågeformulär för hälsobedömning (Health Assessment Questionnaire, HAQ) och CRP-värden (mg/dl)) vid 24 eller 26 veckor jämfört med placebo. I RA-studie III kvarstod dessa förbättringar under 52 veckor.

I den öppna förlängningsstudien för RA-studie III bibehöll de flesta patienter som visade ACR-respons denna respons när de följdes i upp till 10 år. Av 207 patienter som randomiserades till adalimumab 40 mg varannan vecka fortsatte 114 patienter med adalimumab 40 mg varannan vecka i 5 år. Bland dessa hade 86 patienter (75,4 %) ACR 20-respons, 72 patienter (63,2 %) hade ACR 50-respons och 41 patienter (36 %) hade ACR 70-respons. Av 207 patienter fortsatte 81 patienter med adalimumab 40 mg varannan vecka i 10 år. Bland dessa hade 64 patienter (79,0 %) ACR 20-respons, 56 patienter (69,1 %) hade ACR 50-respons och 43 patienter (53,1 %) hade ACR 70-respons.

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

I RA-studie I-IV uppnådde patienter som behandlades med adalimumab statistiskt signifikanta ACR 20- och 50-responser jämfört med placebo så tidigt som en till två veckor efter behandlingsstart.

I RA-studie V med patienter med tidig reumatoid artrit som var metotrexatnaiva ledde kombinationsbehandling med adalimumab och metotrexat till en snabbare och signifikant större ACR-respons än metotrexat som monoterapi och adalimumab som monoterapi vid vecka 52 och responserna kvarstod vid vecka 104 (se tabell 8).

Tabell 8.
ACR-responser i RA-studie V
Procent av patienter

respons	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX n = 268	p-värde ^a	p-värde ^b	p-värde ^c
ACR 20						
Vecka 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
Vecka 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Vecka 52	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
Vecka 1104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Vecka 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
Vecka 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

^a p-värde är från den parvisa jämförelsen av monoterapi med metotrexat och kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat med hjälp av Mann-Whitney U-testet.

^b p-värde är från den parvisa jämförelsen av monoterapi med adalimumab och kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat med hjälp av Mann-Whitney U-testet

^c p-värde är från den parvisa jämförelsen av monoterapi med adalimumab och monoterapi med metotrexat med hjälp av Mann-Whitney U-testet

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

Vid vecka 52 uppnådde 42,9 % av patienterna som fick kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat klinisk remission (DAS28 [skala för sjukdomsaktivitet i 28 leder (Disease Activity Score-28)] (CRP) < 2,6) jämfört med 20,6 % av patienterna som fick metotrexat som monoterapi och 23,4 % av patienterna som fick adalimumab som monoterapi. Kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat var kliniskt och statistiskt överlägsen metotrexat ($p < 0,001$) och adalimumab som monoterapi ($p < 0,001$) för att uppnå ett lågt sjukdomstillstånd hos patienter med nyligen diagnostiserad måttlig till svår reumatoid artrit. Respons för de två monoterapiarmarna var liknande ($p = 0,447$). Av 342 patienter som ursprungligen randomiserades till adalimumab som monoterapi eller kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat som påbörjade den öppna förlängningsstudien slutförde 171 patienter 10 år av behandling med adalimumab. Bland dessa rapporterades 109 patienter (63,7 %) befinna sig i remission vid 10 år.

Radiografisk respons

I RA-studie III, där patienter som behandlades med adalimumab hade en genomsnittlig varaktighet av reumatoid artrit på cirka 11 år, bedömdes strukturell ledskada radiografiskt och uttrycktes som förändring på modifierad Total Sharp Score (TSS) och dess komponenter, erosionspoäng och poäng för förträngning av ledutrymme. Patienter med adalimumab/metotrexat uppvisade signifikant mindre radiografisk progression än patienter som enbart fick metotrexat vid 6 och 12 månader (se tabell 9).

I den öppna förlängningen av RA-studie III bibehålls minskningen av progressionshastigheten för strukturell skada under 8 och 10 år i en undergrupp av patienter. Vid 8 år utvärderades 81 av 207 patienter som ursprungligen behandlades med 40 mg adalimumab varannan vecka radiografiskt. Bland dessa visade 48 patienter ingen progression av strukturell skada definierad som en förändring från baslinjen på mTSS på 0,5 eller mindre. Vid 10 år 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 definierad som en förändring från baslinjen på mTSS på 0,5 eller mindre.

Tabell 9.
Genomsnittliga radiografiska förändringar över 12 månader i RA-studie III

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

^a metotrexat

^b 95 % konfidensintervaller för skillnaderna i förändringspoäng mellan metotrexat och adalimumab.

^c Baserat på rankningsanalys

^d Förträngning av ledutrymme (Joint Space Narrowing)

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

Tabell 10.
Genomsnittlig radiografisk förändring vid vecka 52 i RA-studie V

	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/ MTX			
--	----------------	-----------------------	--------------------	--	--	--

	(95 % konfidensinter vall)	(95 % konfidensinte rvall)	n = 268 (95 % konfidensinte rvall)	p-värde ^a	p-värde ^b	p-värde ^c
Total Sharp Score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,2-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosionspoäng	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (0,6-2,4)	0,8 (0,7-1,0)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN-poäng	2,0 (1,2-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a p-värde är från den parvisa jämförelsen av monoterapi med metotrexat och kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat med hjälp av Mann-Whitney U-testet.

^b p-värde är från den parvisa jämförelsen av monoterapi med adalimumab och kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat med hjälp av Mann-Whitney U-testet

^c p-värde är från den parvisa jämförelsen av monoterapi med adalimumab och monoterapi med metotrexat med hjälp av Mann-Whitney U-testet

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

I den öppna förlängningen av RA-studie V var den genomsnittliga förändringen från baslinjen vid år 10 med avseende på modifierad Total Sharp Score 10,8, 9,2 och 3,9 hos patienter som ursprungligen randomiserades till monoterapi med metotrexat, monoterapi med adalimumab respektive kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat. Motsvarande andel patienter utan radiografisk progression var 31,3 %, 23,7 % respektive 36,7 %.

Livskvalitet och fysisk funktion

Hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion bedömdes med hjälp av invaliditetsindexet i frågeformuläret för bedömning av hälsa (HAQ) i de fyra ursprungliga adekvata och välkontrollerade studierna, vilket var ett förspecifierat primärt resultatmått vid vecka 52 i RA-studie III. Alla doser/scheman för adalimumab i alla fyra studierna visade statistiskt signifikant större förbättring av funktionshinderindex i HAQ från baslinjen till månad 6 jämfört med placebo och i RA-studie III sågs samma sak vid vecka 52. Resultat från den kortfattade hälsoenkäten (Short Form Health Survey, SF 36) för alla doser/scheman för adalimumab i alla fyra studierna stödjer dessa fynd, med statistiskt signifikanta poäng för sammanfattning av fysiska komponenter (physical component summary, PCS), såväl som statistiskt signifikanta poäng för smärt- och vitalitetsdomäner för dosen på 40 mg varannan vecka. En statistiskt signifikant minskning av utmattning mätt genom funktionell bedömning av behandling av kronisk sjukdom (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FACIT) sågs i alla tre studierna där den bedömdes (RA-studier I, III, IV).

I RA-studie III bibehöll de flesta patienter som uppnådde förbättring av fysisk funktion och fortsatte behandling förbättring till och med vecka 520 (120 månader) av öppenbehandling. Förbättring av livskvalitet mättes fram till vecka 156 (36 månader) och förbättringen bibehölls under denna tid.

I RA-studie V visade förbättringen av HAQ funktionshinderindex och den fysiska komponenten i SF 36 större förbättring ($p < 0,001$) för kombinationsbehandling med adalimumab/metotrexat jämfört med monoterapi med metotrexat och monoterapi med adalimumab vid vecka 52, vilken bibehölls till och med vecka 104. Bland de 250 patienter som fullföljde den öppna förlängningsstudien, bibehölls förbättringar i fysisk funktion under 10 års behandling.

Vuxna patienter med plackpsoriasis

Säkerheten och effekten med adalimumab studerades hos vuxna patienter med kronisk plackpsoriasis (≥ 10 % BSA-engagemang och index för omfattning och svårighetsgrad av psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 12 eller ≥ 10) som var kandidater för systemisk behandling eller fototerapi i randomiserade, dubbelblinda studier. 73 % av patienterna som var inkluderade i psoriasisstudie I och II hade tidigare fått systemisk behandling eller fototerapi. Säkerhet och effekt med adalimumab studerades också hos vuxna patienter med måttlig till svår kronisk plackpsoriasis med samtidig hand- och/eller fotpsoriasis som var kandidater för systemisk behandling i en randomiserad dubbelblind studie (Psoriasisstudie III).

Psoriasisstudie I (REVEAL) utvärderade 1 212 patienter inom tre behandlingsperioder. I period A fick patienterna placebo eller adalimumab med en initial dos på 80 mg följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter den initiala dosen. Efter 16 veckors behandling påbörjade patienter som uppnådde minst en PASI 75-respons (poängförbättring på PASI på minst 75 % i förhållande till baslinjen) period B och fick öppen behandling med 40 mg adalimumab varannan vecka. Patienter som bibehöll $\geq$ PASI 75-respons vid vecka 33 och ursprungligen randomiserades till aktiv behandling i period A, återrandomiserades i period C för att få 40 mg adalimumab varannan vecka eller placebo i ytterligare 19 veckor. Över alla behandlingsgrupper var den genomsnittliga PASI-poängen vid baslinjen 18,9 och poängen för läkarens globala bedömning (Physician's Global Assessment, PGA) vid baslinjen varierade från "måttlig" (53 % av patienterna inkluderade) till "svår" (41 %) till "mycket svår" (6 %).

Psoriasisstudie II (CHAMPION) jämförde effekt och säkerhet med adalimumab *jämfört med* metotrexat och placebo hos 271 patienter. Patienterna fick placebo, en initial dos av MTX 7,5 mg och därefter dosökningar upp till vecka 12, med en maximal dos på 25 mg eller en initial dos på 80 mg adalimumab följt av 40 mg varannan vecka (med början en vecka efter den initiala dosen) i 16 veckor. Det finns inga data tillgängliga som jämför adalimumab och MTX efter 16 veckors behandling. Patienter som fick MTX och som uppnådde en $\geq$ PASI 50-respons vid vecka 8 och/eller 12 fick inga ytterligare dosökningar. Över alla behandlingsgrupper var den genomsnittliga PASI-poängen vid baslinjen 19,7 och PGA-poängen vid baslinjen varierade från "lindrig" (<1 %) till "måttlig" (48 %) till "svår" (46 %) till "mycket svår" (6 %).

Patienter som deltog i alla fas 2- och fas 3-psoriasisstudier var lämpade att delta i en öppen förlängningsstudie där adalimumab gavs i minst ytterligare 108 veckor.

I psoriasisstudie I och II var ett primärt resultatmått den andel patienter som uppnådde en PASI 75-respons från baslinjen vid vecka 16 (se tabell 11 och 12).

Tabell 11
Ps-studie I (REVEAL) – effektresultat vid 16 veckor

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

^a Procentandelen patienter som uppnådde PASI 75-respons beräknades som center-justerad frekvens
^b $p < 0,001$, adalimumab jämfört med placebo

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

	placebo (n)	MTX	Adalimumab 40 mg
--	--------------------	------------	-------------------------

	= 53 n (%)	N = 110 n (%)	varannan vecka N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: Klar/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p < 0,001 adalimumab jämfört med placebo ^b p < 0,001 adalimumab jämfört med metotrexat ^c p < 0,01 adalimumab jämfört med placebo ^d p < 0,05 adalimumab jämfört med metotrexat			

I psoriasisstudie I, upplevde 28 % av patienter med PASI 75-respons och återrandomiserades till placebo vid vecka 33 jämfört med 5 % som fortsatte med adalimumab, $p < 0,001$, "förlust av adekvat respons" (PASI-poäng efter vecka 33 och vid eller innan vecka 52 som ledde till en <PASI 50-respons relativ till baslinjen med minst en 6-poängsökning av PASI-poäng relativt till vecka 33). Av de patienter som förlorade adekvat respons efter återrandomisering till placebo och som sedan inkluderades i den öppna förlängningsstudien återfick 38 % (25/66) och 55 % (36/66) PASI 75-respons efter 12 respektive 24 veckors återbehandling.

Totalt 233 med PASI 75-respons vid vecka 16 och vecka 33 fick kontinuerlig behandling med adalimumab i 52 veckor i Psoriasisstudie I och fortsatte med adalimumab i den öppna förlängningsstudien. PASI 75 och PGA med klara eller minimala responsfrekvenser hos dessa patienter var 74,7 % respektive 59,0 % efter ytterligare 108 veckors med öppen behandling (totalt 160 veckor). I en analys där alla patienter som hoppade av studien för biverkningar eller utebliven effekt, eller som trappade upp dos, betraktades som icke-respons, var PASI 75 och PGA med klara eller minimala responsfrekvenser hos dessa patienter 69,6 % respektive 55,7 % efter ytterligare 108 veckor med öppen behandling (totalt 160 veckor).

Totalt 347 med stabil respons deltog i en utvärdering av utsättning och återbehandling i en öppen förlängningsstudie. Under utsättningsperioden återkom symtomen på psoriasis över tid med en mediantid till återfall (minskning till PGA "måttlig" eller sämre) på cirka 5 månader. Ingen av dessa patienter upplevde rebound-effekt under utsättningsperioden. Totalt 76,5 % (218/285) av patienterna som påbörjade återbehandlingsperioden hade en PGA-respons som motsvarade "klar" eller "minimal" efter 16 veckors återbehandling, oavsett om de recidiverade under utsättningsperioden (69,1 % [123/178] respektive 88,8 % [95/107] för patienter som recidiverade respektive patienter som inte recidiverade under utsättningsperioden). En liknande säkerhetsprofil observerades under återbehandling som före utsättning.

Signifikanta förbättringar vid vecka 16 från baslinjen jämfört med placebo (Studie I och II) och MTX (Studie II) visades i index för dermatologisk livskvalitet (Dermatology Life Quality Index, DLQI). I Studie I var förbättringarna i de fysiska och mentala komponentsammanfattningspoängerna för SF-36 också signifikanta jämfört med placebo.

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

I psoriasisstudie III (REACH) jämfördes effekten och säkerheten med adalimumab *med* effekten och säkerheten med placebo hos 72 patienter med måttlig till svår kronisk plackpsoriasis samt hand- och/eller fotpsoriasis. Patienterna fick en initial dos på 80 mg adalimumab följt av 40 mg varannan vecka (med början en vecka efter den initiala dosen) eller placebo i 16 veckor. Vid vecka 16 uppnådde en statistiskt signifikant större andel av patienterna som fick adalimumab PGA "klar" eller "nästan klar" för händer och/eller fötter jämfört med patienter som fick placebo (30,6 % respektive 4,3 % [$P = 0,014$]).

I psoriasisstudie IV jämfördes effekt och säkerhet för adalimumab med placebo hos 217 vuxna patienter med måttlig till svår nagelpsoriasis. Patienterna fick en initial dos på 80 mg adalimumab följt av 40 mg varannan vecka (med början en vecka efter den initiala dosen) eller placebo i 26 veckor följt av öppen behandling i ytterligare 26 veckor. Bedömningar av nagelpsoriasis omfattade modifierat index för svårighetsgrad av nagelpsoriasis (Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), läkarens globala bedömning av fingernagelpsoriasis (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) och index för svårighetsgrad av nagelpsoriasis (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) (se tabell 13). Adalimumab visade en behandlingsfördel hos nagelpsoriasispatienter med olika omfattning av hudengagemang ($BSA \geq 10\%$ (60 % av patienterna) och $BSA < 10\%$ och $\geq 5\%$ (40 % av patienterna)).

Tabell 13
Effektresultat i Ps-studie IV vid 16, 26 och 52 veckor

Resultatmått	Vecka 16 Placebokontrollerad		Vecka 26 Placebokontrollerad		Vecka 52 Öppen
	placebo N = 108	adalimumab 40 mg varannan vecka N = 109	Placebo N = 108	adalimumab 40 mg varannan vecka N = 109	adalimumab 40 mg varannan vecka N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F klar/minimal och $\geq$ 2-gradig förbättring (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuell förändring av total fingernagels-NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a $p < 0,001$, adalimumab jämfört med placebo					

Patienter som behandlades med adalimumab visade statistiskt signifikanta förbättringar vid vecka 26 jämfört med placebo på DLQI.

Crohns sjukdom hos vuxna

Säkerheten och effekten av adalimumab bedömdes hos över 1 500 patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom (Crohns sjukdomsaktivitetsindex [Crohn's Disease Activity Index, CDAI] ≥ 220 och ≤ 450) i randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier. Samtidiga stabila doser av aminosalicylater, kortikosteroider och/eller immunmodulerande medel tilläts och 80 % av patienterna fortsatte att få minst ett av dessa läkemedel.

Induktion av klinisk remission (definierad som CDAI < 150) utvärderades i två studier, CD-studie I (CLASSIC I) och CD-studie II (GAIN). I CD-studie I randomiserades 299 TNF-antagonistnaiva patienter till en av fyra behandlingsgrupper: placebo vid vecka 0 och 2, 160 mg adalimumab vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2, 80 mg vid vecka 0 och 40 mg vid vecka 2 och 40 mg vid vecka 0 och 20 mg vid vecka 2. I CD-studie II randomiserades 325 patienter som hade förlorat respons till eller var intoleranta mot infliximab till att få antingen 160 mg adalimumab vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2 eller placebo vid vecka 0 och 2. Primära patienter med icke-respons exkluderades från studierna och därför utvärderades inte dessa patienter 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 på 56 veckor. Patienter med klinisk respons (minskning av CDAI ≥ 70) vid vecka 4 stratifierades och analyserades separat från dem utan klinisk respons vid vecka 4. Nedtrappning av kortikosteroider tilläts

efter vecka 8.

Induktion av remission och responsfrekvens för CD-studie I och CD-studie II presenteras i tabell 14.

Tabell 14
Induktion av klinisk remission och respons (procentandel patienter)

	CD-studie I: Infliximab-naiva patienter			CD-studie II: Infliximab-erfarna patienter	
	placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Vecka 4					
Klinisk remission	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinisk respons (Clinical Response, CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Alla p-värden är parvisa jämförelser av andel för adalimumab *jämfört med placebo*

*p < 0,001

**p < 0,01

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

I CD-studie III, vid vecka 4, uppvisade 58% (499/854) av patienterna klinisk respons och utvärderades i den primära analysen. Av dem som uppvisade klinisk respons vid vecka 4 hade 48 % tidigare exponerats för andra TNF-antagonister. Bibehållande av remission och behandlingsrespons presenteras i tabell 15. Kliniska remissionsresultat förblev relativt konstanta oavsett tidigare exponering för TNF-antagonister.

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

Tabell 15
Bibehållande av klinisk remission och respons (procentandel patienter)

	Placebo	40 mg adalimumab varannan vecka	40 mg adalimumab varje vecka
Vecka 1	N = 170	N = 172	N = 157
Klinisk remission	17 %	40 %*	47 %*
Klinisk respons (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patienter i steroidfri remission i ≥ 90 dagar ^a	3 (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Vecka 1	N = 170	N = 172	N = 157
Klinisk remission	12 %	36 %*	41 %*
Klinisk respons (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patienter i steroidfri remission i ≥ 90 dagar ^a	5 (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

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

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

^a Av dem som får kortikosteroider vid baslinjen

Bland de patienter som inte uppvisade respons vid vecka 4, uppvisade 43 procent av patienterna som fick adalimumab som underhållsbehandling respons vid vecka 12 jämfört med 30 % av patienterna som fick

underhållsbehandling med placebo. Dessa resultat tyder på att vissa patienter som inte uppvisat respons vid vecka 4 har nytta av fortsatt underhållsbehandling till och med vecka 12. Fortsatt behandling efter 12 veckor resulterade inte i signifikant fler responser (se avsnitt 4.2).

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

Livskvalitet

I CD-studie I och CD-studie II uppnåddes statistiskt signifikant förbättring av den totala poängen på det sjukdomsspecifika frågeformuläret för inflammatorisk tarmsjukdom (inflammatory bowel disease questionnaire, 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 såväl i grupperna som behandlades med adalimumab som grupperna som fick placebo.

Vuxna: Uveit

Säkerhet och effekt med adalimumab utvärderades hos vuxna patienter med icke-infektiös intermediär uveit, posterior uveit och panuveit, exklusive patienter med isolerad främre uveit, i två randomiserade, dubbelmaskerade, placebokontrollerade studier (UV I och II). Patienterna fick placebo eller adalimumab med en initial dos på 80 mg följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter den initiala dosen. Samtidiga stabila doser av ett icke-biologiskt immunsuppressivt läkemedel tilläts.

Studie UV I utvärderade 217 patienter med aktiv uveit trots behandling med kortikosteroider (peroralt prednison vid en dos på 10 till 60 mg/dag). Alla patienter fick en standardiserad 2-veckorsdos med prednison 60 mg/dag vid inträde i studien följt av ett obligatoriskt nedtrappningsschema, med fullständigt kortikosteroidavbrott vid vecka 15.

Studie UV II utvärderade 226 patienter med inaktiv uveit som krävde kronisk kortikosteroidbehandling (peroralt prednison 10 till 35 mg/dag) vid baslinjen för att kontrollera deras sjukdom. Patienterna genomgick därefter ett obligatoriskt nedtrappningsschema, med fullständigt kortikosteroidavbrott vid vecka 19.

Det primära effektsresultatmättet i båda studierna var ”tid till behandlingssvikt”. Behandlingssvikt definierades av ett multikomponentutfall baserat på inflammatorisk korioretinala och/eller inflammatoriska retinala kärlesioner, cellgrad i främre kammaren (Anterior Chamber, AC), grumling i glaskroppen (vitreous haze, VH) och bästa korrigerade synskärpa (best corrected visual acuity, BCVA).

Patienter som fullföljde studie UV I och UV II var lämpade att inkluderas i en okontrollerad långvarig förlängningsstudie med en ursprungligen planerad varaktighet på 78 veckor. Patienterna tilläts fortsätta med studieläkemedlet efter vecka 78 tills de hade tillgång till adalimumab.

Klinisk respons

Resultat från båda studierna visade en statistiskt signifikant minskning av risk för behandlingssvikt hos patienter som behandlades med adalimumab jämfört med patienter som fick placebo (se tabell 16). Båda studierna visade en tidig och bibehållen effekt från adalimumab på frekvensen av behandlingssvikt jämfört med placebo (se figur 1).

Tabell 16.
Tid till behandlingssvikt i studie UV I och UV II

Analys behandling	n	Svikt N (%)	Mediantid till svikt (månader)	Riskkvot ^a	KI 95 % för riskkvot ^a	<i>p</i> -värde ^b
tid till behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 i studie UV I						
primär analys (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	122 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
tid till behandlingssvikt vid eller efter vecka 2 i studie UV II						
primär analys (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

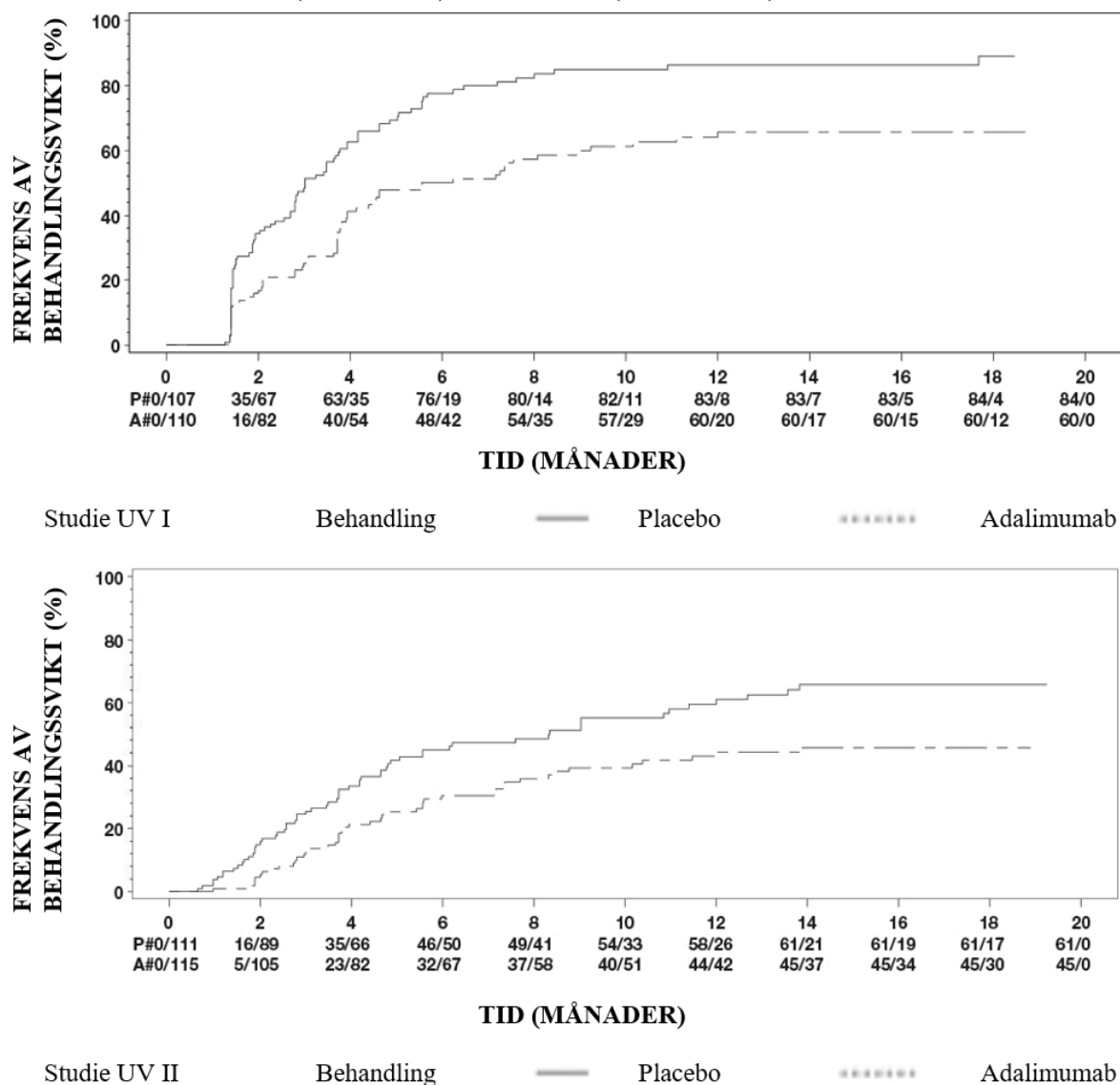
Obs! Behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I), eller vid eller efter vecka 2 (studie UV II), räknades som händelse. Avhopp på grund av andra orsaker än behandlingssvikt censurerades vid tidpunkten för avhoppet.

^a Riskkvot för adalimumab jämfört med placebo från proportionell riskregression med behandling som faktor.

^b 2-sidigt *P*-värde från log rank-test.

^c NE = ej uppskattningsbar (not estimable). Färre än hälften av patienterna i riskzonen hade en händelse.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurvor som sammanfattar tid till behandlingsvikt på eller efter vecka 6 (studie UV I) eller vecka 2 (studie UV II)



Obs! P# = Placebo (antal händelser/antal i riskzonen); A# = adalimumab (antal händelser/antal i riskzonen).

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

Av de 424 patienter som ingick i den okontrollerade långvariga förlängningen av studie UV I och UV II, ansågs 60 patienter vara olämpliga (t.ex. på grund av avvikelser eller på grund av komplikationer sekundärt till diabetisk retinopati, på grund av starrkirurgi eller vitrektomi) och exkluderades från den primära effektanalysen. Av de 364 återstående patienterna uppnådde 269 utvärderbara patienter (74 %) 78 veckors öppen behandling med adalimumab. Baserat på metod med observation av data var 216 (80,3 %) i vila (inga aktiva inflammatoriska lesioner, AC-cellgrad $\leq 0,5+$, VH-grad $\leq 0,5+$) med en samtidig

steroiddos på $\leq 7,5$ mg per dag, och 178 (66,2 %) i steroidfri vila. BCVA antingen förbättrades eller bibehölls (< 5 bokstävers försämring) för 88,6 % av ögonen vid vecka 78. Data efter vecka 78 överensstämde i allmänhet med dessa resultat men antalet inkluderade patienter minskade efter denna tid. Sammantaget, av de patienter som avbröt studien, avbröt 18 % deltagande på grund av biverkningar och 8 % på grund av otillräcklig respons på behandling med adalimumab.

Livskvalitet

Patientrapporterade utfall avseende synrelaterad funktion mättes i båda kliniska studier med hjälp av Nationella institutets frågeformulär med 25 frågor om visuell funktion (National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire, NEI VFQ-25). Adalimumab hade numeriskt fördel för majoriteten av delpoängerna med statistiskt signifikanta medelskillnader för allmän syn, ögonsmärta, närseende, psykisk hälsa och totalpoäng i studie UV I, och för allmän syn och psykisk hälsa i studie UV II. Synrelaterade effekter var inte numeriskt fördelaktigt för adalimumab för färgseende i studie UV I eller för färgseende, perifer syn och närseende i studie UV II.

Immungenicitet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatriisk population

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

Säkerheten och effekten av adalimumab utvärderades i två studier (pJIA I och II) hos barn med aktiv polyartikulär eller polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, som hade en mängd olika JIA-debuttyper (oftast reumatoid faktor-negativ eller positiv polyartrit och förlängd oligoartrit).

pJIA I

Säkerheten och effekten av adalimumab utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, parallellgrupperad multicenterstudie hos 171 barn (4-17 år) med polyartikulär JIA. I den öppna inledningsfasen (Open Label Lead In, OL LI) stratifierades patienterna till två grupper, MTX-behandlade (metotrexatbehandlade) eller icke-MTX-behandlade. Patienter som befann sig i icke-MTX-stratumet var antingen MTX-naiva eller hade avbrutit MTX minst två veckor före administrering av studieläkemedel. Patienterna stod kvar på stabila doser av NSAID:er och/eller prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eller högst 10 mg/dag). I OL LI-fasen fick alla patienter 24 mg/m² upp till maximalt 40 mg adalimumab varannan vecka i 16 veckor. Fördelningen av patienter efter ålder och minimi-, median- och maximidos som erhöles under OL LI-fasen presenteras i tabell 17.

Tabell 17
Fördelning av patienter enligt ålder och adalimumabdosis som erhöles under OL LI-fasen

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

Patienter som uppvisade en pediatriisk ACR 30-respons vid vecka 16 var lämpade att randomiseras till den dubbelblinda (DB) fasen och fick antingen 24 mg/m² adalimumab upp till maximalt 40 mg, eller placebo varannan vecka i ytterligare 32 veckor eller tills sjukdomsskov. Kriterier för sjukdomsskov definierades som en försämring på ≥ 30 % från baslinjen i ≥ 3 av 6 kärnkriterier för pediatriisk ACR, ≥ 2 aktiva leder och en förbättring på > 30 % för högst 1 av 6 kriterier. Efter 32 veckor eller vid sjukdomsskov var patienterna lämpade att inkluderas i den öppna förlängningsfasen.

Tabell 18
Ped ACR 30-responser i JIA-studien

Stratum	MTX	Utan MTX
Fas		
OL-LI 16 veckor		

Ped ACR 30 respons (n/N)	94,1% (80/85)		74,4 % (64/86)	
Effektutfall				
Dubbelblind 32 veckor	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Sjukdomsskov vid slutet av 32 veckor ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Mediantid till sjukdomsskov	> 32 veckor	20 veckor	> 32 veckor	14 veckor

^a Ped ACR 30/50/70-responser vecka 48 signifikant större än hos placebobehandlade patienter

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Bland dem med respons vid vecka 16 (n = 144) kvarstod den pediatrika ACR 30/50/70/90-responsen i upp till sex år i den öppna förlängningsfasen hos patienter som fick adalimumab under hela studien. Totalt 19 patienter, varav 11 i åldersgruppen 4 till 12 år vid baslinjen och 8 i åldersgruppen 13 till 17 år vid baslinjen, behandlades 6 år eller längre.

Responserna var generellt bättre och färre patienter utvecklade antikroppar vid behandling med kombinationen adalimumab och MTX jämfört med adalimumab ensamt. Med hänsyn till dessa resultat rekommenderas Yuflyma för användning i kombination med MTX och för användning som monoterapi hos patienter för vilka MTX inte är lämpligt (se avsnitt 4.2).

pJIA II

Säkerheten och effekten av adalimumab utvärderades i en öppen multicenterstudie hos 32 barn (2 - < 4 år eller 4 år och äldre som väger < 15 kg) med måttlig till svår aktiv polyartikulär JIA. Patienterna fick 24 mg/m² kroppsytta (Body Surface Area, BSA) adalimumab upp till maximalt 20 mg varannan vecka som en singeldos via subkutan injektion under minst 24 veckor. Under studien använde de flesta patienter metotrexat samtidigt, med färre patienter som rapporterade användning av kortikosteroider eller NSAID:er.

Vid vecka 12 och vecka 24 var PedACR30-responsen 93,5 % respektive 90,0 % med hjälp av metod med observation av data. Andelen patienter med PedACR50/70/90 vid vecka 12 och vecka 24 var 90,3 %/61,3 %/38,7 % respektive 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Bland dem med respons (pediatrik ACR 30) vid vecka 24 (n = 27 av 30 patienter) bibehölls de pediatrika ACR 30-responserna i upp till 60 veckor i den öppna förlängningsfasen hos patienter som fick adalimumab under hela denna tidsperiod. Totalt behandlades 20 patienter i 60 veckor eller längre.

Entesitrelaterad artrit

Säkerheten och effekten av adalimumab utvärderades i en randomiserad, dubbelblind multicenterstudie hos 46 pediatrika patienter (6 till 17 år) med måttlig entesitrelaterad artrit. Patienterna randomiserades till att få antingen 24 mg/m² kroppsytta (BSA) adalimumab upp till maximalt 40 mg, eller placebo varannan vecka i 12 veckor. Den dubbelblinda perioden följs av en öppen period (Open Label, OL) under vilken patienterna fick 24 mg/m² BSA av adalimumab upp till maximalt 40 mg varannan vecka subkutan i upp till ytterligare 192 veckor. Det primära resultatmåttet var den procentuella förändringen från baslinjen till vecka 12 i antalet aktiva leder med artrit (svullnad som inte berodde på deformitet eller leder med rörelseförlust plus smärta och/eller ömhet), vilket uppnåddes med en genomsnittlig procentuell minskning på - 62,6 % (median procentuell förändring -88,9 %) hos patienter i adalimumabgruppen jämfört med -

11,6 % (median procentuell förändring -50,0 %) hos patienter i placebogruppen. Förbättringen av antalet aktiva leder med artrit bibehölls under OL till och med vecka 156 för 26 av 31 (84 %) patienter i adalimumabgruppen som var kvar i studien. Även om det inte var statistiskt signifikant uppvisade majoriteten av patienterna klinisk förbättring med avseende på sekundära resultatmått såsom antal ställen med entesit, antal ömma leder (Tender Joint Count, TJC), antal svullna leder (Swollen joint Count, SJC), pediatrik ACR 50-respons och pediatrik ACR 70-respons.

Pediatrik plackpsoriasis

Effekten av adalimumab utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad studie av 114 pediatrika patienter från 4 års ålder med svår kronisk plackpsoriasis (definierat som PGA ≥ 4 eller > 20 % BSA-engagemang eller > 10 % BSA-engagemang med mycket tjocka lesioner eller PASI ≥ 20 eller ≥ 10 med kliniskt relevant ansikts-, köns- eller hand-/fotengagemang) som var otillräckligt kontrollerade med topikal behandling och helioterapi eller fototerapi.

Patienterna 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 varannan vecka (upp till 25 mg). Vid vecka 16 hade fler patienter som randomiserats till adalimumab 0,8 mg/kg en positiv effektrespons (t.ex. PASI 75) än de som randomiserats till 0,4 mg/kg varannan vecka eller metotrexat.

Tabell 19
Effektresultat för pediatrik plackpsoriasis efter 16 veckor

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg varannan vecka N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Klar/minimal ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)
^a MTX = metotrexat		
^b P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg jämfört med MTX		
^c P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg jämfört med MTX		

Patienter som uppnådde PASI 75 och PGA klar eller minimal avbröts från behandlingen i upp till 36 veckor och övervakades för förlust av sjukdomskontroll (dvs. en försämring av PGA med minst 2 grader). Patienterna behandlades sedan på nytt med adalimumab 0,8 mg/kg varannan vecka i ytterligare 16 veckor och responsfrekvenser som observerades under återbehandling var liknande med dem under den föregående dubbelblinda perioden: PASI 75-respons på 78,9 % (15 av 19 patienter) och PGA klar eller minimal hos 52,6 % (10 av 19 patienter).

I den öppna perioden av studien, bibehölls PASI 75-responser och PGA klar eller minimal i upp till ytterligare 52 veckor utan några nya säkerhetsfynd.

Pediatrik Crohns sjukdom

Adalimumab utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, klinisk multicenterstudie utformad för att utvärdera effekt och säkerhet av induktions- och underhållsbehandling med doser som är beroende av kroppsvikt (< 40 kg eller ≥ 40 kg) hos 192 pediatrika patienter i åldrarna 6 och 17 år (inklusive) med måttlig till svår Crohns sjukdom (Crohns) definierad som poäng på sjukdomsaktivitetsindex för pediatrik Crohns sjukdom (Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) > 30 poäng. Patienterna var tvungna att ha fått konventionell behandling som misslyckats (inklusive en kortikosteroid och/eller en immunmodulator) för Crohns sjukdom. Patienter kan också ha tidigare förlorat respons till eller varit intoleranta mot infliximab.

Alla patienter fick öppen induktionsbehandling med en dos baserad på deras kroppsvikt vid baslinjen: 160

mg vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2 för patienter ≥ 40 kg och 80 mg respektive 40 mg för patienter < 40 kg

Vid vecka 4 randomiserades patienterna i förhållandet 1:1 baserat på sin kroppsvikt vid den tidpunkten till underhållsregimerna med antingen låg dos eller standarddos som det visas i tabell 20.

Tabell 20 Underhållsregim

Patient Vikt	Låg dos	Standard Dos
< 40 kg	10 mg varannan vecka	20 mg varannan vecka
≥ 40 kg	20 mg varannan vecka	40 mg varannan vecka

Effektresultat

Studiens primära resultatmått var klinisk remission vid vecka 26, definierat som PCDAI-poäng ≤ 10 .

Frekvenser för klinisk remission och klinisk respons (definierat som en minskning av PCDAI-poäng med minst 15 poäng från baslinjen) presenteras i tabell 21. Frekvensen för utsättande av kortikosteroider eller immunmodulerare presenteras i tabell 22.

Tabell 21 Pediatrik CD-studie PCDAI klinisk remission och respons			
	Standarddos 40/20 mg varannan vecka N = 93	Låg dos 20/10 mg varannan vecka N = 95	P-värde*
Vecka 26			
Klinisk remission	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinisk respons	59,1 %	48,4 %	0,073
Vecka 52			
Klinisk remission	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinisk respons	41,9 %	28,4 %	0,038
* p-värde för jämförelse av standarddos jämfört med lågdos.			

Tabell 22 Pediatrik CD-studie Utsättning av kortikosteroider eller immunmodulerare och fistelremission			
	Standarddos 40/20 mg varannan vecka N = 33	Låg dos 20/10 mg varannan vecka N = 38	P-värde ¹
Utsättande av kortikosteroider			
Vecka 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Vecka 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Utsättande av immunmodulerare²	N = 60	N = 57	
Vecka 52	30,0 %	29,8%	0,983
Fistelremission³	N = 15	N = 21	
Vecka 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Vecka 52	40,0 %	23,8 %	0,303

⁴ p-värde för jämförelse av standarddos jämfört med lågdos.

⁵ Immunsuppressiv behandling kunde endast avbrytas vid eller efter vecka 26 enligt provarens bedömning om patienten uppfyllde det kliniska responskriteriet

⁶ definierat som en stängning av alla dränerande fistlar vid baslinjen under minst 2 på varandra följande besök efter baslinjen

Statistiskt signifikanta öknings (förbättring) från baslinjen till vecka 26 och 52 i BMI och längdhastighet observerades för båda behandlingsgrupperna.

Statistiskt och kliniskt signifikanta förbättringar från baslinjen observerades också i båda behandlingsgrupperna för livskvalitetsparametrar (inklusive IMPACT III).

Etthundra patienter (n=100) från den pediatrika CD-studien fortsatte i en öppen långvarig förlängningsstudie. Efter fem års behandling med adalimumab fortsatte 74,0% (37/50) av de 50 patienter som var kvar i studien att vara i klinisk remission och 92,0% (46/50) av patienterna fortsatte ha klinisk respons enligt PCDAI.

Pediatrik uveit

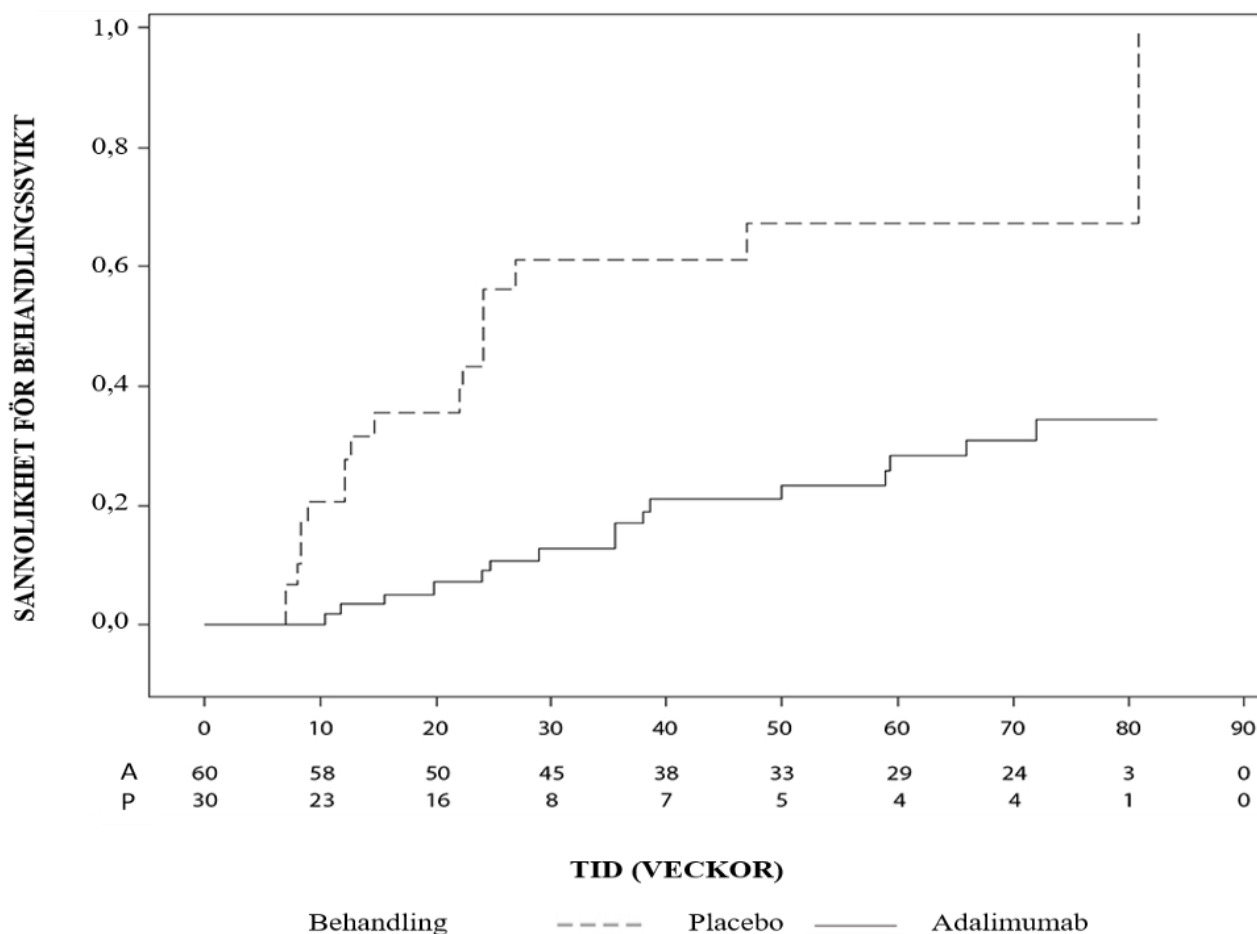
Säkerheten och effekten av adalimumab utvärderades i en randomiserad, dubbelmaskerad, kontrollerad studie med 90 pediatrika patienter från 2 till < 18 års ålder med aktiv JIA-förknippad icke-infektiös främre uveit som var refraktär mot minst 12 veckors metotrexatbehandling. Patienterna fick antingen placebo eller 20 mg adalimumab (om < 30 kg) eller 40 mg adalimumab (om ≥ 30 kg) varannan vecka i kombination med sin dos vid baslinjen med metotrexat.

Det primära resultatmålet var ”tid till behandlingssvikt”. Kriterierna för att fastställa behandlingssvikt var försämring eller ihållande icke-förbättring av okulär inflammation, partiell förbättring med utveckling av ihållande okulär komorbiditet eller försämring av okulära komorbiditeter, icke-tillåten användning av samtidiga läkemedel, och behandlingsuppehåll under en längre tidsperiod.

Klinisk respons

Adalimumab fördröjde signifikant tiden till behandlingssvikt, jämfört med placebo (se figur 2, $P < 0,0001$ från log-ranktest). Mediantiden till behandlingssvikt var 24,1 veckor för patienter som behandlades med placebo, medan mediantiden till behandlingssvikt inte var uppskattningsbar för patienter som behandlades med adalimumab eftersom mindre än hälften av dessa patienter upplevde behandlingssvikt. Adalimumab minskade signifikant risken för behandlingssvikt med 75 % i jämförelse med placebo, vilket visas av riskkvoten (hazard ratio, HR) ($HR = 0,25$ [95 % KI: 0,12, 0,49]).

Figur 2: Kaplan-Meier-kurvor som sammanfattar tid till behandlingssvikt i den pediatrika uveitstudien



Obs! P = Placebo (antal i riskzonen); A = Adalimumab (antal i riskzonen).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

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

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

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

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

Hos pediatrika patienter med måttlig till svår Crohns sjukdom var induktionsdosen av adalimumab vid öppen behandling 160/80 mg eller 80/40 mg vid vecka 0 respektive 2, beroende av en kroppsviktsgrens på 40 kg. Vid vecka 4 randomiserades patienterna i förhållandet 1:1 till antingen standarddos för underhållsbehandling (40/20 mg varannan vecka) eller lågdos (20/10 mg varannan vecka) baserat på deras kroppsvikt. Medelvärde ($\pm$ standardavvikelse) för dalkoncentrationer av adalimumab i serum som uppnåddes vid vecka 4 var $15,7 \pm 6,6$ µg/ml för patienter ≥ 40 kg (160/80 mg) och $10,6 \pm 6,1$ µg/ml för patienter < 40 kg (80/40 mg).

För patienter som stod kvar på sin randomiserade behandling var medelvärde ($\pm$ standardavvikelse) för dalkoncentrationerna av adalimumab vid vecka 52 $9,5 \pm 5,6$ µg/ml för standarddosgruppen och $3,5 \pm 2,2$ µg/ml för lågdosgruppen. Medelvärde för dalkoncentrationerna bibehölls hos patienter som fortsatte att få behandling med adalimumab i 52 veckor. För patienter som fick upptrappad dos från varannan vecka till varje vecka var medelvärde ($\pm$ standardavvikelse) för serumkoncentrationer 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).

Exponeringen för adalimumab hos patienter med pediatrik uveit förutsågs med hjälp av populationsfarmakokinetisk modellering och simulering baserat på korsindikationsfarmakokinetik hos andra pediatrika patienter (pediatrik psoriasis, juvenil idiopatisk artrit, pediatrik Crohns sjukdom och entesitrelaterad artrit). Inga kliniska exponeringsdata finns tillgängliga för användning av en laddningsdos hos barn < 6 år. De förutspådda exponeringarna indikerar att i frånvaro av metotrexat kan en laddningsdos leda till en initial ökning av systemisk exponering.

Exponerings-responsförhållande i pediatrik population

Baserat på data från kliniska provningar hos patienter med JIA (pJIA och entesitrelaterad artrit) fastställdes ett exponerings-responsförhållande mellan plasmakoncentrationer och PedACR 50-respons. Den uppenbara plasmakoncentrationen av adalimumab som ger halva den maximala sannolikheten för PedACR 50-respons (EC50) var 3 µg/ml (95 % KI: 1-6 µg/ml).

Exponerings-responsförhållande mellan adalimumabkoncentration och effekt hos pediatrika patienter med svår kronisk plackpsoriasis fastställdes för PASI 75 respektive PGA klar eller minimal. PASI 75 och PGA klar eller minimal ökade med ökande adalimumabkoncentrationer, båda med en liknande uppenbar EC50 på cirka 4,5 µg/ml (95 % KI 0,4–47,6 respektive 1,9–10,5).

Vuxna

Efter subkutan administrering av en singeldos på 40 mg var absorptionen och distributionen av adalimumab långsam, och maximala serumkoncentrationer uppnåddes cirka fem dagar efter administrering. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten för adalimumab uppskattad från tre studier efter en 40 mg subkutan singeldos var 64 %. Efter intravenösa singeldoser på mellan 0,25 och 10 mg/kg var koncentrationerna dosproportionella. Efter doser på 0,5 mg/kg (ca 40 mg) varierade clearance mellan 11 och 15 ml/timme, distributionsvolymen (V_{ss}) varierade från 5 till 6 liter och den genomsnittliga terminalfashalveringstiden var cirka två veckor. Koncentrationerna av adalimumab i synovialvätska från flera patienter med reumatoid artrit varierade mellan 31-96 % av koncentrationerna i serum.

Efter subkutan administrering av 40 mg adalimumab varannan vecka till vuxna patienter med reumatoid artrit (RA) var medelvärde för dalkoncentrationen vid steady-state cirka 5 µg/ml (utan samtidig metotrexat) respektive 8 till 9 µg/ml (med samtidig metotrexat). Dalvärdena för adalimumab i serum vid

steady-state ökade i stort sett proportionellt med dosen efter subkutan dosering med 20, 40 och 80 mg varannan vecka och varje vecka.

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

Hos patienter med Crohns sjukdom uppnår laddningsdosen 80 mg adalimumab vid vecka 0 följt av 40 mg adalimumab vid vecka 2 dalkoncentrationer av adalimumab i serum på cirka 5,5 µg/ml under induktionsperioden. En laddningsdos på 160 mg adalimumab vid vecka 0 följt av 80 mg adalimumab vid vecka 2 uppnår dalkoncentrationer av adalimumab på cirka 12 µg/ml under induktionsperioden. Medelvärde för dalkoncentrationer vid steady-state på cirka 7 µg/ml observerades hos patienter med Crohns sjukdom som fick en underhållsdos på 40 mg adalimumab varannan vecka.

Hos vuxna patienter med uveit resulterade en laddningsdos på 80 mg adalimumab vid vecka 0 följt av 40 mg adalimumab varannan vecka med början vid vecka 1 i ett medelvärde för steady-state-koncentrationer på cirka 8 till 10 µg/ml.

Populationsfarmakokinetisk och farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering och simulering förutspådde jämförbar exponering för och effekt av adalimumab hos patienter behandlade med 80 mg varannan vecka jämfört med 40 mg varje vecka (inklusive vuxna patienter med RA, HS, ulcerös kolit, Crohns sjukdom eller Ps, patienter med HS i ungdomsålder och pediatrika patienter ≥ 40 kg med CD och UC).

Eliminering

Populationsfarmakokinetiska analyser med data från över 1 300 RA-patienter visade en trend mot högre uppenbar clearance av adalimumab med ökande kroppsvikt. Efter justering för viktskillnader verkade kön och ålder ha en 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 lever- eller njurfunktion

Adalimumab har inte studerats hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

En embryofetal utvecklingstoxicitets-/perinatal utvecklingsstudie har utförts på cynomolgusapormed 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

Ättiksyra
Natriumacetattrihydrat

Glycin
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

En förfylld spruta med Yuflyma kan förvaras vid temperaturer på maximalt 25 °C i upp till 31 dagar. Den förfyllda sprutan måste skyddas från ljus och kasseras om den inte använts inom 31-dagarsperioden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Yuflyma 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Injektionsvätska, lösning, i en förfylld spruta (typ I glas) med en kolv (bromobutyl gummi) och en nål med ett nålhätta (termoplastisk elastomer).

Förpackningar med:

- 1 förfylld spruta (0,2 ml steril lösning) med 2 spritsuddar.
- 2 förfyllda sprutor (0,2 ml steril lösning) med 2 spritsuddar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Yuflyma 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

EU/1/20/1513/017
EU/1/20/1513/018

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11 februari 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Republiken Korea

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Nuvisan France SARL
2400 Route des Colles
06410 Biot
Frankrike

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Tyskland

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Tyskland

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spanien

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

• Riskhanteringsplan

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

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

• Ytterligare riskminimerande åtgärder

Före lansering av Yuflyma i respektive medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med respektive nationell behörig myndighet om innehållet i och formatet för utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedia, distributionsmodaliteter och alla övriga aspekter av programmet. Utbildningsprogrammet består av ett patientkort.

Påminnelsekortet för patienten innehåller viktig säkerhetsinformation som patienten behöver känna till före och under behandling med Yuflyma. Detta påminnelsekort är avsett att framhäva risken för allvarliga infektioner, tuberkulos (TBC), maligniteter, demyeliniserande sjukdomar (inklusive multipel skleros [MS], Guillain Barrés syndrom [GBS] och optisk neurit [ON]) och BCG-sjukdom efter levande BCG-vaccination hos spädbarn med exponering för Yuflyma i livmodern.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till att, i vardera medlemsstat där Yuflyma säljs, all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva adalimumab och alla patienter som förväntas använda adalimumab har tillgång till/förses med följande utbildningsmaterial:

Patientkort (vuxna och barn) innehåller följande nyckelelement

- Behandling med Yuflyma kan öka risken för infektioner, inklusive tuberkulos, cancer och
- problem med nervsystemet;
- Tecken eller symtom på dessa säkerhetsproblem och när man ska uppsöka sjukvård.
- Vikten av att inte få levande vacciner och av att informera hälso- och sjukvårdspersonal om behandlingen vid en eventuell graviditet.
- Instruktioner för att registrera läkemedlets varumärkesnamn och batchnummer för att säkerställa spårbarhet.
- Kontaktuppgifter till förskrivaren av adalimumab.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG FÖR FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Yuflyma 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
adalimumab

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: ättiksyra, natriumacetattrihydrat, glycin, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta

2 spritsuddar

2 förfyllda sprutor

2 spritsuddar

4 förfyllda sprutor

4 spritsuddar

6 förfyllda sprutor

6 spritsuddar

1 förfylld spruta med nålskydd

2 spritsuddar

2 förfyllda sprutor med nålskydd

2 spritsuddar

4 förfyllda sprutor med nålskydd

4 spritsuddar

6 förfyllda sprutor med nålskydd

6 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG
--

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT
--

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Se bipacksedeln för information om alternativ förvaring.

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

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungern

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/20/1513/001 1 förfylld spruta
EU/1/20/1513/002 2 förfyllda sprutor
EU/1/20/1513/003 4 förfyllda sprutor
EU/1/20/1513/004 6 förfyllda sprutor
EU/1/20/1513/005 1 förfylld spruta med nålskydd
EU/1/20/1513/006 2 förfyllda sprutor med nålskydd
EU/1/20/1513/007 4 förfyllda sprutor med nålskydd
EU/1/20/1513/008 6 förfyllda sprutor med nålskydd

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Yuflyma 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT FÖR FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Yuflyma 40 mg injektion
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

40 mg/0,4 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG FÖR FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Yuflyma 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
adalimumab

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

En 0,4 ml förfylld injektionspenna innehåller 40 mg adalimumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: ättiksyra, natriumacetattrihydrat, glycin, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld injektionspenna

2 spritsuddar

2 förfyllda injektionspennor

2 spritsuddar

4 förfyllda injektionspennor

4 spritsuddar

6 förfyllda injektionspennor

6 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Se bipacksedeln för information om alternativ förvaring.
Förvara den förfyllda pennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Förvara de förfyllda pennorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungern

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1513/009 1 förfylld injektionspenna
EU/1/20/1513/010 2 förfyllda injektionspennor
EU/1/20/1513/011 4 förfyllda injektionspennor
EU/1/20/1513/012 6 förfyllda injektionspennor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Yuflyma 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Yuflyma 40 mg injektion
adalimumab
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

40 mg/0,4 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG FÖR FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Yuflyma 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
adalimumab

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

Varje 0,8 ml förfylld spruta innehåller 80 mg adalimumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: ättiksyra, natriumacetattrihydrat, glycin, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta

2 spritsuddar

1 förfylld spruta med nålskydd

2 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Se bipacksedeln för information om alternativ förvaring.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungern

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1513/013 1 förfylld spruta
EU/1/20/1513/014 1 förfylld spruta med nålskydd

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING**

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Yuflyma 80 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT FÖR FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Yuflyma 80 mg injektion
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

80 mg/0,8 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG FÖR FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Yuflyma 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
adalimumab

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

En 0,8 ml förfylld injektionspenna innehåller 80 mg adalimumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: ättiksyra, natriumacetattrihydrat, glycin, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld injektionspenna

2 spritsuddar

3 förfyllda injektionspennor

4 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Se bipacksedeln för information om alternativ förvaring.
Förvara den förfyllda pennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Förvara de förfyllda pennorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungern

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1513/015 1 förfylld injektionspenna
EU/1/20/1513/016 3 förfyllda injektionspennor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING**

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Yuflyma 80 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Yuflyma 80 mg injektion
adalimumab
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

80 mg/0,8 ml

6. ÖVRIGT

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

Yuflyma 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
adalimumab

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: ättiksyra, natriumacetattrihydrat, glycin, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta

2 spritsuddar

2 förfyllda sprutor

2 spritsuddar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

För användning till barn

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT
--

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Se bipacksedeln för information om alternativ förvaring.

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

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungern

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/20/1513/017 2 förfyllda sprutor
EU/1/20/1513/018 1 förfylld spruta

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Yuflyma 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT FÖR FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Yuflyma 20 mg injektion
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

20 mg/0,2 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Yuflyma 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 också att ge dig ett **patientkort**. Kortet innehåller viktig säkerhetsinformation, som du behöver känna till innan du börjar använda Yuflyma och under hela din behandling. Ha detta **patientkort** med dig under din behandling och under fyra månader efter din sista injektion med Yuflyma.
- 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 Yuflyma är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Yuflyma
3. Hur du använder Yuflyma
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Yuflyma ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

1. Vad Yuflyma är och vad det används för

Yuflyma innehåller den aktiva substansen adalimumab, ett läkemedel som verkar på kroppens immunsystem (immunförsvaret).

Yuflyma är avsett för behandling av följande inflammatoriska sjukdomar:

- Reumatoid artrit
- Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit
- Entesitrelaterad artrit
- Ankyloserande spondylit
- Axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit
- Psoriasisartrit
- Plackpsoriasis
- Hidradenitis suppurativa
- Crohns sjukdom
- Ulcerös kolit
- Icke-infektiös uveit

Den aktiva substansen i Yuflyma, adalimumab, är en human monoklonal antikropp. Monoklonala

antikroppar är proteiner som binder till ett specifikt mål i kroppen.

Målet för adalimumab är ett protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNF α), som är involverat i immunsystemet (immunförsvaret) och som finns i förhöjda halter vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan. Genom att binda till TNF α minskar Yuflyma inflammationsprocessen vid dessa sjukdomar.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Yuflyma används för att behandla måttlig till svår reumatoid artrit hos vuxna. Du kan först få andra sjukdomsmodifierande läkemedel, t.ex. metotrexat. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

Yuflyma kan också användas för att behandla svår, aktiv och tilltagande reumatoid artrit hos patienter som inte har fått någon tidigare metotrexatbehandling.

Yuflyma kan bromsa den skada på lederna som orsakas av den inflammatoriska sjukdomen och kan förbättra rörligheten i lederna.

Din läkare kommer att avgöra om Yuflyma ska användas tillsammans med metotrexat eller ensamt.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Yuflyma används för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos patienter från 2 års ålder. Du kan först få andra sjukdomsmodifierande läkemedel, t.ex. metotrexat. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

Din läkare kommer att avgöra om Yuflyma ska användas tillsammans med metotrexat eller ensamt.

Entesitrelaterad artrit

Entesitrelaterad artrit är en inflammatorisk sjukdom som drabbar lederna och de ställen där senor förenas med benet.

Yuflyma används för att behandla entesitrelaterad artrit hos patienter från 6 års ålder. Du kan först få andra sjukdomsmodifierande läkemedel, t.ex. metotrexat. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

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.

Yuflyma används för att behandla svår ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit hos vuxna. Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna som vanligtvis förknippas med psoriasis.

Yuflyma används för att behandla psoriasisartrit hos vuxna. Yuflyma kan bromsa skadorna på lederna som orsakas av sjukdomen och kan förbättra rörligheten i lederna. Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

Plackpsoriasis

Plackpsoriasis är en hudsjukdom som orsakar röda, flagiga, skorpiga fläckar på huden täckta med silvriga fjäll. Plackpsoriasis kan också påverka naglarna och göra så att de smulas sönder, blir förtjockade och lyfter bort från nagelbädden, vilket kan göra ont.

Yuflyma används för att behandla

- måttlig till svår kronisk plackpsoriasis hos vuxna och
- svår kronisk plackpsoriasis hos barn och ungdomar i åldern 4 till 17 år, där topikal behandling (på huden) och ljusbehandling antingen inte har fungerat särskilt bra eller inte är lämpliga.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (kallas ibland akne inversa eller varig svettkörtelinflammation) är en kronisk och ofta smärtsam inflammatorisk hudsjukdom. Symtom kan inkludera ömma noder (knölar) och abscesser (varbölder) som kan läcka var. Det drabbar oftast specifika områden av huden, t.ex. under bröstet, armhålorna, insidan av låren, ljumsken och skinkorna. Ärrbildning kan också förekomma i drabbade områden.

Yuflyma används för att behandla

- måttlig till svår hidradenitis suppurativa hos vuxna och
- måttlig till svår hidradenitis suppurativa hos ungdomar i åldern 12 till 17 år.

Yuflyma kan minska antalet knölar och abscesser som orsakas av sjukdomen och smärtan som ofta förknippas med sjukdomen. Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

Crohns sjukdom

Crohns sjukdom är en inflammatorisk sjukdom i mag-tarmkanalen. Yuflyma används för att behandla

- måttlig till svår Crohns sjukdom hos vuxna och
- måttlig till svår Crohns sjukdom hos barn och ungdomar i åldern 6 till 17 år.

Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

Ulcerös kolit

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen.

Yuflyma används för att behandla

- måttlig till svår ulcerös kolit hos vuxna och
- måttlig till svår ulcerös kolit hos barn och ungdomar 6 – 17 år.

Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

Icke-infektiös uveit

Icke-infektiös uveit är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat. Yuflyma används för att behandla

- vuxna med icke-infektiös uveit med inflammation som påverkar ögats bakre del
- barn med kronisk icke-infektiös uveit från 2 års ålder med inflammation som påverkar ögats framsida.

Denna inflammation kan leda till en synnedsättning och/eller närvaro av flytande fläckar i ögat (svarta prickar eller tunna linjer som rör sig över synfältet). Yuflyma verkar genom att minska denna inflammation.

Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

2. Vad du behöver veta innan du använder Yuflyma

Använd inte Yuflyma:

- Om du är allergisk mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du har aktiv tuberkulos eller andra allvarliga infektioner (se ”Varningar och försiktighet”). Det är viktigt att du berättar för din läkare om du har symptom på infektioner, till exempel feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem.
- Om du har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har haft eller har en allvarlig hjärtsjukdom (se ”Varningar och försiktighet”).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Yuflyma.

Allergiska reaktioner

- Om du får allergiska reaktioner med symptom som tryck över bröstet, väsande andning, yrsel, svullnad eller utslag, ska du inte injicera mer Yuflyma. Kontakta din läkare omedelbart, eftersom dessa reaktioner i sällsynta fall kan vara livshotande.

Infektioner

- Om du har en infektion, inklusive långvarig infektion eller en infektion i en del av kroppen (t.ex. bensår), ska du rådfråga din läkare innan du börjar med Yuflyma. Om du är osäker, kontakta din läkare.
- Du kan lättare få infektioner medan du får behandling med Yuflyma. Denna risk kan öka om du har problem med lungorna. Dessa infektioner kan vara allvarliga och omfatta:

- tuberkulos
- infektioner orsakade av virus, svamp, parasiter eller bakterier
- allvarlig infektion i blodet (sepsis)

I sällsynta fall kan dessa infektioner vara livshotande. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du får symtom som feber, sår, trötthetskänsla eller tandproblem. Din läkare kan be dig att sluta använda Yuflyma under en viss tid.

- Tala om för din läkare om du bor eller reser i regioner där svampinfektioner (t.ex. histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos) är mycket vanliga.
- Tala om för din läkare om du har haft infektioner som fortsätter att komma tillbaka eller andra tillstånd som ökar risken för infektioner.
- Om du är över 65 år kan det vara mer troligt att du får infektioner när du tar Yuflyma. Du och din läkare bör vara särskilt uppmärksamma på tecken på infektion medan du behandlas med Yuflyma. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du får symtom på infektioner, såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär.

Tuberkulos

- Det är mycket viktigt att du talar om för din läkare om du någonsin har haft tuberkulos eller om du har varit i nära kontakt med någon som har haft tuberkulos. Om du har aktiv tuberkulos ska du inte använda Yuflyma.
 - Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Yuflyma, kommer din läkare att kontrollera dig för tecken och symtom på tuberkulos innan du börjar med Yuflyma. Detta kommer att omfatta en grundlig medicinsk utvärdering, inklusive din sjukdomshistorik och resultaten av dessa tester ska registreras på ditt **patientkort**.
 - Tuberkulos kan utvecklas under behandlingen, även om du har fått behandling för att förebygga tuberkulos.
 - Om symtom på tuberkulos (t.ex. hosta som inte försvinner, viktninskning, brist på energi, lindrig feber) eller någon annan infektion uppstår under eller efter behandlingen, tala omedelbart med din läkare.

Hepatit B

- Tala om för din läkare om du är bärare av hepatit B-virus (HBV), om du har aktiv HBV eller om du tror att du kan löpa risk att få HBV.
 - Din läkare bör testa dig för HBV. Hos personer som bär på HBV kan Yuflyma göra att viruset blir aktivt igen.
 - I vissa sällsynta fall, särskilt om du tar andra läkemedel som hämmar immunsystemet, kan återaktivering av HBV vara livshotande.

Kirurgi eller tandingrepp

- Om du ska genomgå operation eller tandingrepp, tala om för din läkare att du tar Yuflyma. Din läkare kan rekommendera att du gör ett tillfälligt avbrott i din behandling med Yuflyma.

Demyeliniserande sjukdom

- Om du har eller utvecklar en demyeliniserande sjukdom (en sjukdom som påverkar det isolerande skiktet runt nerverna, såsom multipel skleros), kommer din läkare att avgöra om du ska få eller

fortsätta att få Yuflyma. Tala omedelbart om för din läkare om du upplever symtom som synförändringar, svaghet i armar eller ben, eller domningar eller stickningar i någon del av kroppen.

Vaccinationer

- Vissa vacciner kan orsaka infektioner och ska inte ges under behandling med Yuflyma.
 - Kontrollera med din läkare innan du får några vacciner.
 - Det rekommenderas att barn, om möjligt, ges alla inplanerade vaccinationer för sin ålder innan de påbörjar behandling med Yuflyma.
 - Om du fick Yuflyma medan du var gravid, kan ditt barn löpa större risk att få en sådan infektion i upp till cirka fem månader efter den sista Yuflyma-dosen du fick under graviditeten. Det är viktigt att du berättar för ditt barns läkare och annan sjukvårdspersonal om din användning av Yuflyma under graviditeten, så att de kan avgöra när ditt barn ska få något vaccin.

Hjärtsvikt

- Om du har lindrig hjärtsvikt och behandlas med Yuflyma, måste din hjärtsviktsstatus övervakas noggrant av din läkare. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har haft eller har en allvarlig hjärtsjukdom. Om du utvecklar nya eller förvärrade symtom på hjärtsvikt (t.ex. andfåddhet eller svullna fötter) måste du omedelbart kontakta din läkare. Din läkare kommer att avgöra om du ska få Yuflyma.

Feber, blåmärken, blödning eller blekhet

- Hos vissa patienter kan kroppen misslyckas med att producera tillräckligt med blodkroppar som bekämpar infektioner eller hjälper dig att stoppa blödning. Din läkare kan bestämma att avbryta behandlingen. Om du får feber som inte går över, lätt får blåmärken eller blöder mycket lätt eller ser mycket blek ut, kontakta din läkare omedelbart.

Cancer

- I mycket sällsynta fall har vissa typer av cancer förekommit hos barn och vuxna som tar Yuflyma eller andra TNF-blockerare.
 - Personer med allvarligare reumatoid artrit, och som har haft sjukdomen under lång tid, kan ha en högre risk än genomsnittet för att få lymfom (en cancer som påverkar lymfsystemet) och leukemi (en cancer som påverkar blodet och benmärgen).
 - Om du tar Yuflyma kan risken för att få lymfom, leukemi eller andra cancerformer öka. I sällsynta fall har en ovanlig och allvarlig typ av lymfom setts hos patienter som tar Yuflyma. Vissa av dessa patienter behandlades också med azatioprin eller 6-merkaptopurin.
 - Tala om för din läkare om du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin tillsammans med Yuflyma.
 - Fall av icke-melanom hudcancer har observerats hos patienter som tar Yuflyma.
 - Om nya hudförändringar uppstår under eller efter behandlingen eller om befintliga hudförändringar förändras, tala med din läkare.
- Det har förekommit andra fall av cancer än lymfom hos patienter med en specifik typ av lungsjukdom som kallas kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och som behandlas med en annan TNF-blockerare. Om du har KOL, eller är storrökare, ska du diskutera med din läkare om behandling med en TNF-blockerare är lämplig för dig.

Autoimmun sjukdom

- I sällsynta fall kan behandling med Yuflyma leda till lupusliknande syndrom. Kontakta din läkare om symtom som ihållande oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet uppstår.

Barn och ungdomar

- Vaccinationer: om möjligt ska barn ha fått alla vaccinationer för sin ålder, innan behandling med Yuflyma påbörjas.

Andra läkemedel och Yuflyma

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Du ska inte ta Yuflyma tillsammans med läkemedel som innehåller följande aktiva substanser, på grund av ökad risk för allvarlig infektion:

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma kan tas tillsammans med:

- metotrexat
- vissa sjukdomsmodifierande antireumatiska medel (till exempel sulfasalazin, hydroxiklorokin, leflunomid och injicerbara guldpreparat)
- steroider eller smärtstillande medel, inklusive icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

Om du har frågor, kontakta din läkare.

Graviditet och amning

- Du bör överväga att använda ett adekvat preventivmedel för att förhindra graviditet och fortsätta att använda det i minst fem månader efter din sista behandling med Yuflyma.
- Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga din läkare om användning av detta läkemedel.
- Yuflyma ska endast användas under graviditet, om det behövs.
- Enligt en graviditetsstudie fanns det ingen högre risk för fosterskador när modern hade fått Yuflyma under graviditeten, jämfört med mödrar med samma sjukdom som inte fick Yuflyma.
- Yuflyma kan användas under amning.
- Om du får Yuflyma under graviditeten, kan ditt barn ha en högre risk för att få en infektion.
- Det är viktigt att du berättar för ditt barns läkare och annan sjukvårdspersonal om din användning av Yuflyma under graviditeten, innan barnet får något vaccin. För mer information om vacciner, se avsnittet "Varningar och försiktighet".

Körförmåga och användning av maskiner

Yuflyma kan ha en liten effekt på din förmåga att köra bil, cykla eller använda maskiner. En känsla av att rummet snurrar och synstörningar kan inträffa efter att du tagit Yuflyma.

Yuflyma innehåller natrium

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

3. Hur du använder Yuflyma

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

De rekommenderade doserna av Yuflyma för varje godkänt användningsområde visas i tabellen nedan. Din läkare kan ordinera en annan styrka av Yuflyma om du behöver en annan dos.

Reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar
Vuxna	40 mg varannan vecka	Vid reumatoid artrit, fortsatt använda metotrexat under behandlingen med Yuflyma. Om din läkare beslutar att metotrexat är olämpligt, kan Yuflyma ges ensamt. Om du har reumatoid artrit och inte får metotrexat tillsammans med din Yuflyma-behandling, kan din läkare besluta att ge dig Yuflyma 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

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

Entesitrelaterad artrit		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar
Vuxna, ungdomar och barn från 6 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Ej tillämpligt
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger från 15 kg upp till 30 kg	20 mg varannan vecka	Ej tillämpligt

Plackpsoriasis		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar

Vuxna	Första dos på 80 mg (två 40 mg injektioner på en dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter den första dosen.	Om du har ett otillräckligt svar kan din läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar 4-17 år som väger 30 kg eller mer	Första dos på 40 mg, följt av 40 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Ej tillämpligt
Barn och ungdomar 4-17 år som väger från 15 kg upp till 30 kg	En startdos på 20 mg, följt av 20 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.	Ej tillämpligt

Hidradenitis suppurativa		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar
Vuxna	Första dos på 160 mg (fyra 40 mg injektioner på en dag eller två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd), följt av en 80 mg dos (två 40 mg injektioner på en dag) två veckor senare. Efter ytterligare två veckor, fortsatt med en dos på 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka enligt ordination av din läkare.	Det rekommenderas att du använder en antiseptisk tvättlösning dagligen på de drabbade hudområdena.
Ungdomar från 12 till 17 år som väger 30 kg eller mer	Första dos på 80 mg (två 40 mg injektioner på en dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka senare.	Om du har fått tillräckligt bra effekt av Yuflyma 40 mg varannan vecka, kan din läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. Det rekommenderas att du använder en antiseptisk tvättlösning dagligen på de drabbade hudområdena.

Crohns sjukdom		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar
Vuxna, ungdomar och barn från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer	Första dos på 80 mg (två 40 mg injektioner på en dag), följt av 40 mg två veckor senare. Om ett snabbare behandlingssvar krävs, kan läkaren förskriva en första dos på 160 mg (fyra 40 mg injektioner på en dag eller	Din läkare kan öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

	två 40 mg injektioner per dag under två på varandra följande dagar), följt av 80 mg (två 40 mg injektioner på en dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	
Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg	En startdos på 40 mg, följt av 20 mg två veckor senare. Ifall en snabbare förbättring är nödvändig, kan din läkare ge dig en startdos på 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag), följt av 40 mg två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.	Läkare kan öka doseringsfrekvensen till 20 mg varje vecka.

Ulcerös kolit		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar
Vuxna	Första dos på 160 mg (fyra 40 mg injektioner på en dag eller två 40 mg injektioner per dag under två på varandra följande dagar), följt av 80 mg (två 40 mg injektioner på en dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Din läkare kan öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger mindre än 40 kg	En startdos på 80 mg (två 40 mg -injektioner samma dag), följt av 40 mg (en 40 mg -injektion) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Du bör ska fortsätta ta din vanliga dos Yuflyma med din vanliga dos, även efter att du ha fyllt 18 år.
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer	En startdos på 160 mg (fyra 40 mg -injektioner samma dag eller två 40 mg -injektioner per dag under två dagar i följd), följt av 80 mg (två 40 mg -injektioner på en dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 80 mg varannan vecka.	Du bör ska fortsätta ta din vanliga dos Yuflyma med din vanliga dos, även efter att du ha fyllt 18 år.

Icke-infektiös uveit		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska	Anmärkningar

	det tas?	
Vuxna	Första dos på 80 mg (två 40 mg injektioner på en dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter den första dosen.	Kortikosteroider eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet kan fortsätta att ges under behandling med Yuflyma. Yuflyma kan också ges ensamt.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger mindre än 30 kg	20 mg varannan vecka	Läkare kan ordinera en startdos på 40 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen 20 mg varannan vecka. Yuflyma rekommenderas att användas tillsammans med metotrexat.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger minst 30 kg	40 mg varannan vecka	Din läkare kan förskriva en första dos på 80 mg som ska ges en vecka före starten av den vanliga dosen om 40 mg varannan vecka. Yuflyma rekommenderas för användning i kombination med metotrexat.

Administreringssätt och administreringsväg

Yuflyma administreras genom injektion under huden (subkutan injektion).

Detaljerade instruktioner om hur du ger injektionen med Yuflyma finns i avsnitt 7 ”Bruksanvisning”.

Om du använt för stor mängd av Yuflyma

Om du av misstag råkar injicera Yuflyma oftare än din läkare har ordinerat, kontakta läkare eller apotekspersonal och tala om för dem att du har tagit för mycket. Ta alltid med dig läkemedlets ytterkartong, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Yuflyma

Om du glömmer att ge dig själv/ditt barn en injektion, ska du injicera denna dos av Yuflyma så snart du kommer ihåg det. Ta sedan din nästa dos som vanligt, precis som du skulle ha gjort på din ursprungligen schemalagda dag.

Om du slutar att använda Yuflyma

Beslutet att sluta använda Yuflyma ska diskuteras med din läkare. Dina symtom kan återkomma om du slutar att använda Yuflyma.

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

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. De flesta biverkningar är lindriga till måttliga. Vissa kan dock vara allvarliga och kräva behandling.

Biverkningar kan förekomma upp till minst 4 månader efter den sista injektionen med Yuflyma.

Tala omedelbart om för din läkare om du märker något av följande

- svåra utslag, nässelutslag eller andra tecken på allergisk reaktion
- svullnad i ansikte, händer, fötter
- svårigheter att andas eller svälja
- andfåddhet vid fysisk aktivitet eller när du ligger ner, eller svullna fötter

Tala med din läkare så snart som möjligt, om du märker något av följande

- tecken på infektion såsom feber, illamående, sår, tandproblem, sveda när du kissar
- svaghets- eller trötthetskänsla
- hosta
- pirringar
- domningar
- dubbelseende
- svaghet i armar och/eller ben
- en bula eller öppet sår som inte läker
- tecken och symtom som tyder på blodsjukdomar såsom ihållande feber, blåmärken, blödning, blekhet

Symtomen som beskrivs ovan kan vara tecken på de biverkningar som anges nedan och som har observerats med Yuflyma.

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

- reaktioner vid injektionsstället (inklusive smärta, svullnad, rodnad eller klåda)
- luftvägsinfektioner (inklusive förkylning, rinnande näsa, bihåleinfektion, lunginflammation)
- huvudvärk
- buksmärta
- illamående och kräkningar
- utslag
- muskuloskeletal smärta

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

- allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning och influensa)
- tarminfektioner (inklusive gastroenterit)
- hudinfektioner (inklusive cellulit och bältros)
- öroninfektioner
- infektioner i munnen (inklusive tandinfektioner och munsår)
- infektioner i fortplantningsorganen
- urinvägsinfektion
- svampinfektioner
- ledinfektioner
- godartade tumörer
- hudcancer
- allergiska reaktioner (inklusive säsongsbunden allergi)
- uttorkning

- humörsvängningar (inklusive depression)
- ångest
- sömnsvårigheter
- känselstörningar som pinnningar, stickningar eller domningar
- migrän
- nervrotskompression (inklusive smärta i nedre delen av ryggen och bensmärta)
- synstörningar
- ögoninflammation
- inflammation i ögonlocket och ögonsvullnad
- yrsel eller känsla av att allt snurrar (vertigo)
- känsla av att hjärtat slår snabbt
- högt blodtryck
- rodnad
- hematom (blodansamling utanför blodkärlen)
- hosta
- astma
- andnöd
- blödning i mag-tarmkanalen
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppsvälldhet, halsbränna)
- refluxsjukdom (bakåtlöpe av magsaft upp i matstruben)
- sicca-syndrom (inklusive torra ögon och torr mun)
- klåda
- kliande utslag
- blåmärken
- inflammation i huden (såsom eksem)
- finger- och tånaglar som går sönder
- ökad svettning
- håravfall
- nyttillkommen eller förvärrad psoriasis
- muskelskramper
- blod i urinen
- njurproblem
- bröstsmärta
- ödem (svullnad)
- feber
- minskning i antalet trombocyter (blodplättar) i blodet, vilket ökar risken för blödningar eller blåmärken
- försämrad läkning

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

- opportunistiska infektioner (vilket inkluderar tuberkulos och andra infektioner som uppstår när försvaret mot sjukdomar är nedsatt)
- neurologiska infektioner (inklusive virusorsakad hjärnhinneinflammation)
- ögoninfektioner
- bakteriella infektioner
- divertikulit (inflammation och infektion i tjocktarmen)
- cancer
- cancer som påverkar lymfsystemet
- melanom (hudcancer)

- immunsjukdomar som kan påverka lungorna, huden och lymfkörtlarna (uppträder oftast som sarkoidos)
- vaskulit (inflammation i blodkärl)
- tremor (skakningar)
- neuropati (nervsjukdom)
- stroke
- hörselnedsättning, surrande ljud i öronen
- känsla av att hjärtat slår oregelbundet, t.ex. överhoppade slag
- hjärtproblem som kan orsaka andfåddhet eller svullna vrister
- hjärtattack
- en säck i väggen på en större artär, inflammation och blodpropp i en ven, blockering av ett blodkärl
- lungsjukdomar som orsakar andfåddhet (inklusive inflammation)
- lungemboli (blockering i en lungartär)
- pleurautgjutning (onormal ansamling av vätska i utrymmet mellan lungsäcken och lungan)
- inflammation i bukspottkörteln som orsakar svår smärta i buken och ryggen
- svårighet att svälja
- ansiktsödem (svullnad i ansiktet)
- gallblåseinflammation, gallstenar
- fettlever
- nattliga svettningar
- ärr
- onormal muskelnedbrytning
- systemisk lupus erythematosus (inklusive inflammation i hud, hjärta, lungor, leder och andra organsystem)
- sömnavbrott
- impotens
- inflammationer

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

- leukemi (cancer som påverkar blodet och benmärgen)
- allvarlig allergisk reaktion med chock
- multipel skleros
- nervsjukdomar (såsom ögonnervsinflammation och Guillain-Barrés syndrom som kan orsaka muskelsvaghet, onormala känselupplevelser, pirningar i armar och överkropp)
- hjärtat slutar pumpa
- lungfibros (ärrbildning i lungan)
- tarmperforation (hål i tarmen)
- hepatit (inflammation i levern)
- återaktivering av hepatit B
- autoimmun hepatit (inflammation i levern orsakad av kroppens eget immunsystem)
- kutan vaskulit (inflammation i hudens blodkärl)
- Stevens-Johnsons syndrom (tidiga symtom inkluderar sjukdomskänsla, feber, huvudvärk och utslag)
- ansiktsödem (svullnad i ansiktet) i samband med allergiska reaktioner
- erythema multiforme (inflammatoriska hudutslag)
- lupusliknande syndrom
- angioödem (lokal svullnad av huden)
- lichenoid hudreaktion (kliande rödlila hudutslag)

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- hepatosplenärt T-cellslymfom (en sällsynt form av blodcancer som ofta är dödlig)
- Merkelcellskarcinom (en typ av hudcancer)
- Kaposi sarkom, en sällsynt cancerform relaterad till infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom uppträder oftast som lila förändringar på huden.
- leversvikt
- försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (kännetecknas av hudutslag åtföljt av muskelsvaghet)
- Viktökning (för de flesta patienter var viktökningen liten)

Vissa biverkningar som observerats med Yuflyma kanske inte har några symtom och kan endast upptäckas genom blodprover. Dessa omfattar:

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

- låga halter av vita blodkroppar i blodet
- låga halter av röda blodkroppar i blodet
- ökade blodfetter
- förhöjda halter av leverenzymmer i blodet

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

- höga halter av vita blodkroppar i blodet
- låga halter av blodplättar i blodet
- ökad mängd urinsyra i blodet
- onormala blodvärden för natrium
- låga kalciumhalter i blodet
- låga fosfathalter i blodet
- högt blodsocker
- höga halter av laktatdehydrogenas i blodet
- autoantikroppar i blodet
- låg kaliumhalt i blodet

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

- förhöjda halter av bilirubin i blodet (blodprov av levern)

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

- låga halter av vita blodkroppar, röda blodkroppar och trombocyter i blodet

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella 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 Yuflyma ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten/kartongen efter EXP.

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

Förvara den förfyllda sprutan med nålskydd i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Alternativ förvaring:

När det behövs (till exempel när du reser) kan en enstaka förfylld Yuflyma-spruta med nålskydd förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 31 dagar – se till att skydda den från ljus. När sprutan tagits ut ur kylskåpet för förvaring i rumstemperatur **måste den användas inom 31 dagar eller kasseras**, även om den sätts tillbaka i kylskåpet.

Du ska anteckna datumet då sprutan tas ut ur kylskåpet för första gången och datumet efter vilket den ska kasseras.

Läkemedlet ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är adalimumab.

Övriga innehållsämnen är ättiksyra, natriumacetattrihydrat, glycin, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Yuflyma 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta med nålskydd tillhandahålls som en steril lösning med 40 mg adalimumab upplöst i 0,4 ml lösning.

Yuflyma förfylld spruta är en glasspruta som innehåller en lösning av adalimumab. Förpackningen med 1 förfylld spruta levereras med 2 spritsuddar (1 reserv). För förpackningarna med 2, 4 och 6 förfyllda sprutor levereras varje förfylld spruta med 1 spritsudd vardera.

Yuflyma förfylld spruta är en glasspruta med nålskydd som innehåller en lösning av adalimumab. Förpackningen med 1 förfylld spruta med nålskydd levereras med 2 spritsuddar (1 reserv). För förpackningarna med 2, 4 och 6 förfyllda sprutor med nålskydd levereras varje förfylld spruta med 1 spritsudd vardera.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Yuflyma kan finnas som förfylld spruta och/eller förfylld injektionspenna.

Innehavare av godkännande för försäljning

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungern

Tillverkare

Nuvisan France SARL
2400 Route des Colles
06410 Biot
Frankrike

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Tyskland

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Tyskland

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spanien

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Denna bipacksedel ändrades senast .

Övriga informationskällor

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

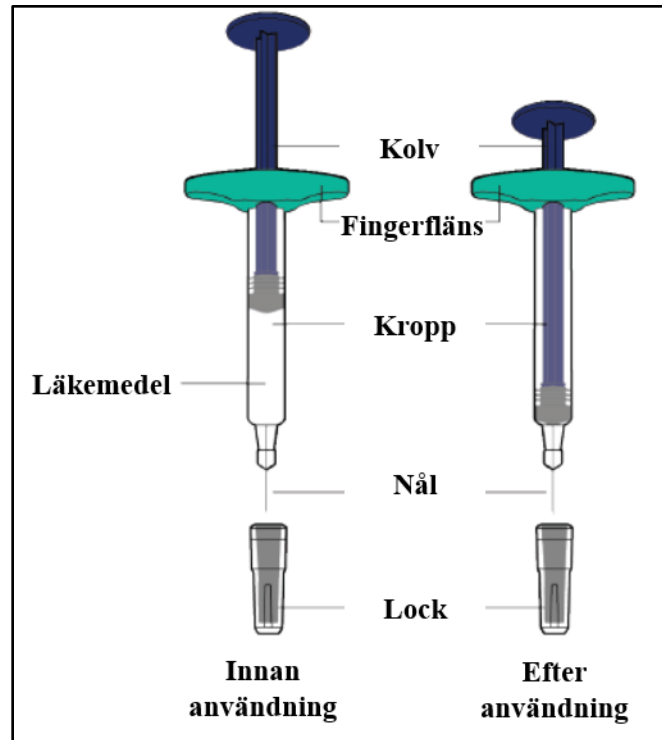
7. Bruksanvisning

- Följande instruktioner förklarar hur du ger dig själv en subkutan injektion av Yuflyma med den

förfyllda sprutan. Läs först alla instruktioner noggrant och följ dem sedan steg för steg.

- Du kommer att instrueras av din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om tekniken för självinjektion.
- Försök **inte** att ge dig själv injektionen förrän du är säker på att du förstår hur du förbereder och ger injektionen.
- Efter korrekt träning kan injektionen ges av dig själv eller av en annan person, till exempel en familjemedlem eller vän.
- Använd endast varje förfylld spruta för en injektion.

Yuflyma förfylld spruta



Figur A

Använd inte den förfyllda sprutan om:

- den är sprucken eller skadad
- utgångsdatumet har passerats
- den tappats på ett hårt underlag

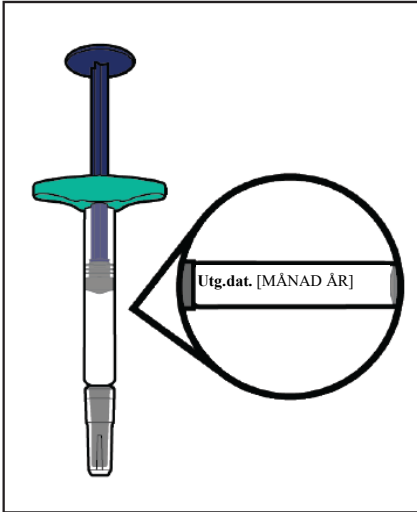
Ta inte av nålskyddet förrän precis före injektionen. Förvara Yuflyma utom syn- och räckhåll för barn.

1. Samla ihop tillbehören för injektionen

- Förbered en ren, plan yta, t.ex. ett bord eller en bänkskiva, i ett väl upplyst område.
- Ta ut 1 förfylld spruta ur kartongen som du förvarar i ditt kylskåp.
 - Håll i den förfyllda sprutans kropp när du tar ut den ur kartongen. Vidrör inte kolven.
- Se till att du har följande tillbehör:
 - Förfylld spruta
 - Sprintsudd

Ingår inte i kartongen:

- Bomullstuss eller gasvävskompress
- Självhäftande bandage
- Behållare för stickande och skärande avfall



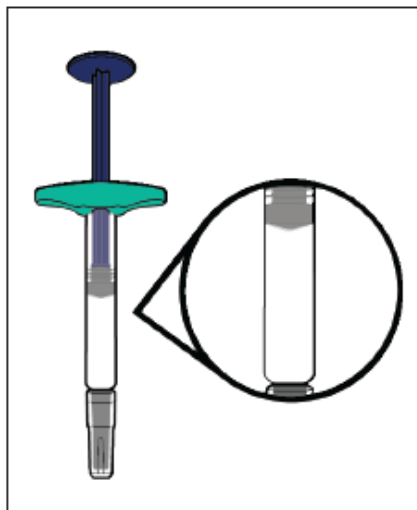
Figur B

2. Inspektera den förfyllda sprutan

- a. Se till att du har rätt läkemedel (Yuflyma) och dos.
- b. Titta på den förfyllda sprutan och se till att den inte är sprucken eller skadad.
- c. Kontrollera utgångsdatumet på etiketten på den förfyllda sprutan.

Använd **inte** den förfyllda sprutan om:

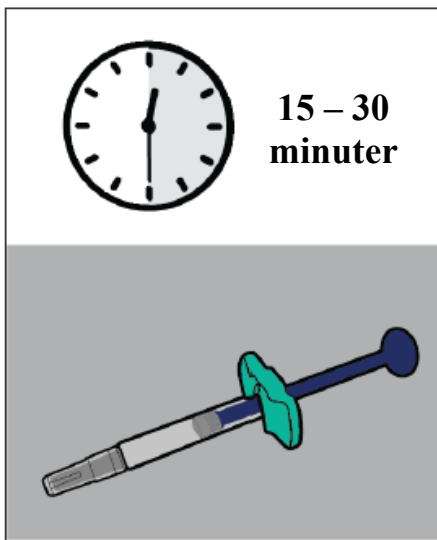
- den är sprucken eller skadad
- utgångsdatumet har passerats
- den tappats på ett hårt underlag



Figur C

3. Inspektera läkemedlet

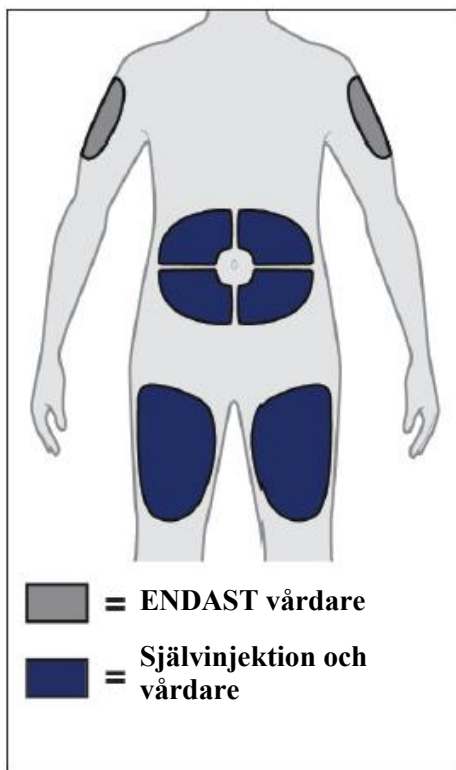
- a. Titta på läkemedlet och kontrollera att vätskan är klar, färglös till svagt brun och fri från partiklar.
- Använd **inte** den förfyllda sprutan om vätskan är missfärgad (gul eller mörkbrun), grumlig eller innehåller partiklar.
 - Du kan se luftbubblor i vätskan. Detta är normalt.



Figur D

4. Vänta 15 till 30 minuter

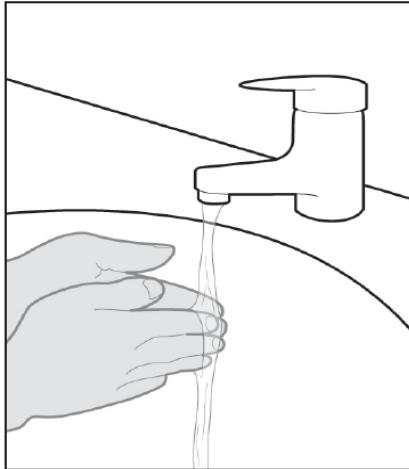
- a. Låt den förfyllda sprutan stå i rumstemperatur i 15 till 30 minuter så att den hinner värmas upp.
 - Värm **inte** den förfyllda sprutan med värmekällor såsom varmt vatten eller en mikrovågsugn.



Figur E

5. Välj ett lämpligt injektionsställe

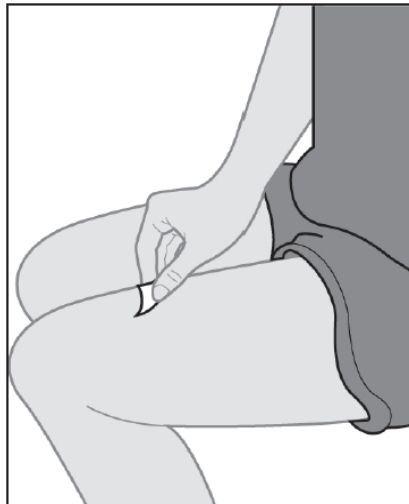
- a. Du kan injicera i:
 - framsidan av låren.
 - buken, förutom 5 cm (2 tum) runt naveln.
 - det yttre området av överarmen (ENDAST om du är vårdare).
- Injicera **inte** i hud som ligger inom 5 cm (2 tum) från naveln eller i hud som är röd, hård, öm, skadad, har blåmärken eller ärr.
- Om du har psoriasis, injicera **inte** direkt i några upphöjda, tjocka, röda eller fjällande hudfläckar eller hud.
- Injicera **inte** genom dina kläder.
- b. Roter (byt) injektionsställe varje gång du ger en injektion. Varje nytt injektionsställe ska vara minst 3 cm (1,2 tum) från det injektionsställe du använde tidigare.



Figur F

6. Tvätta händerna

- a.** Tvätta händerna med tvål och vatten och torka dem noggrant.

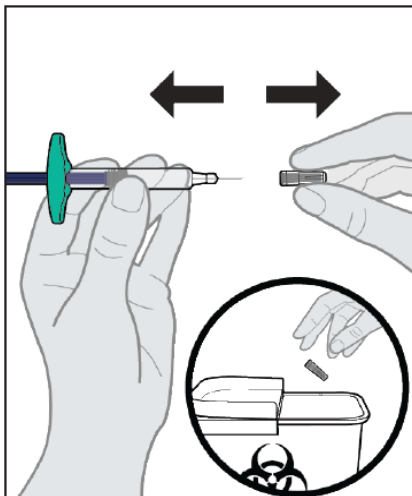


Figur G

7. Rengör injektionsstället

- a.** Rengör injektionsstället med en spritsudd med en cirkelformad rörelse
- b.** Låt huden torka innan du ger injektionen.

• Blås **inte** på eller vidrör injektionsstället igen innan injektionen ges.

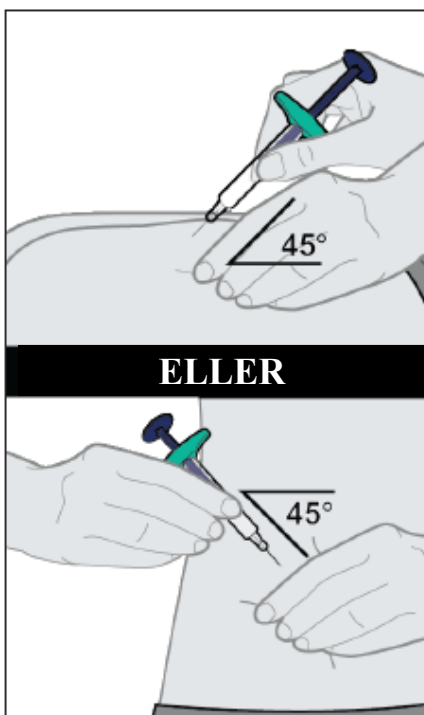


Figur H

8. Ta bort locket

a. Ta bort locket genom att hålla i den förfyllda sprutans kropp med en hand. Dra försiktigt locket rakt av med den andra handen.

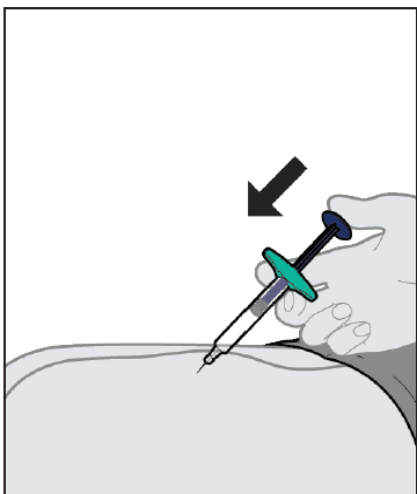
- **Ta inte** bort locket förrän du är redo att ge injektionen.
- Rör **inte** nålen. Det kan leda till nålsticksskador.
- Sätt **inte** tillbaka locket på den förfyllda sprutan. Kasta omedelbart locket i behållaren för stickande och skärande avfall.
- Det är normalt att se en droppe vätska på toppen av nålen



Figur I

9. För in den förfyllda sprutan på injektionsstället

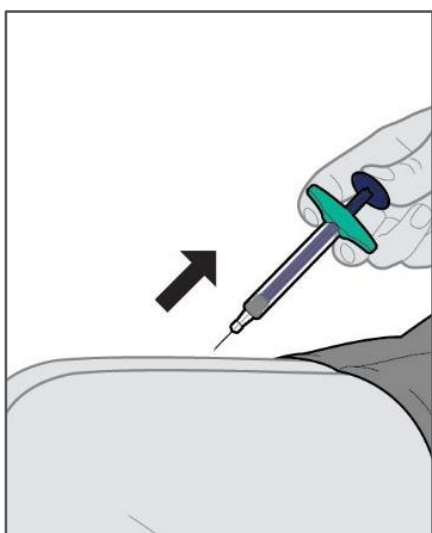
- a. Nyp försiktigt tag i ett hudveck vid injektionsstället med en hand.
- b. Håll den förfyllda sprutan i dess kropp och för in nålen helt i hudvecket, med en vinkel på 45 grader, med en snabb och ”pilkastningsliknande” rörelse.



Figur J

10. Ge injektionen

- a. När nålen har förts in, släpper du det nypta hudveckat.
 - b. Tryck långsamt in kolven hela vägen tills all vätska har injicerats och sprutan är tom.
- Ändra **inte** den förfyllda sprutans läge efter att injektionen har påbörjats.



Figur K

11. Ta bort den förfyllda sprutan från injektionsstället och sköt om injektionsstället

- a. När den förfyllda sprutan är tom, ta bort den förfyllda sprutan från huden med samma vinkel som den fördes in med.
 - b. Sköt om injektionsstället genom att försiktigt trycka, inte gnida, en bomullstuss eller gasvävskompress på platsen och applicera vid behov ett självhäftande förband. Viss blödning kan uppstå.
- Återanvänd **inte** den förfyllda sprutan.
 - Vidrör **inte** nålen.
 - Gnid **inte** på injektionsstället.

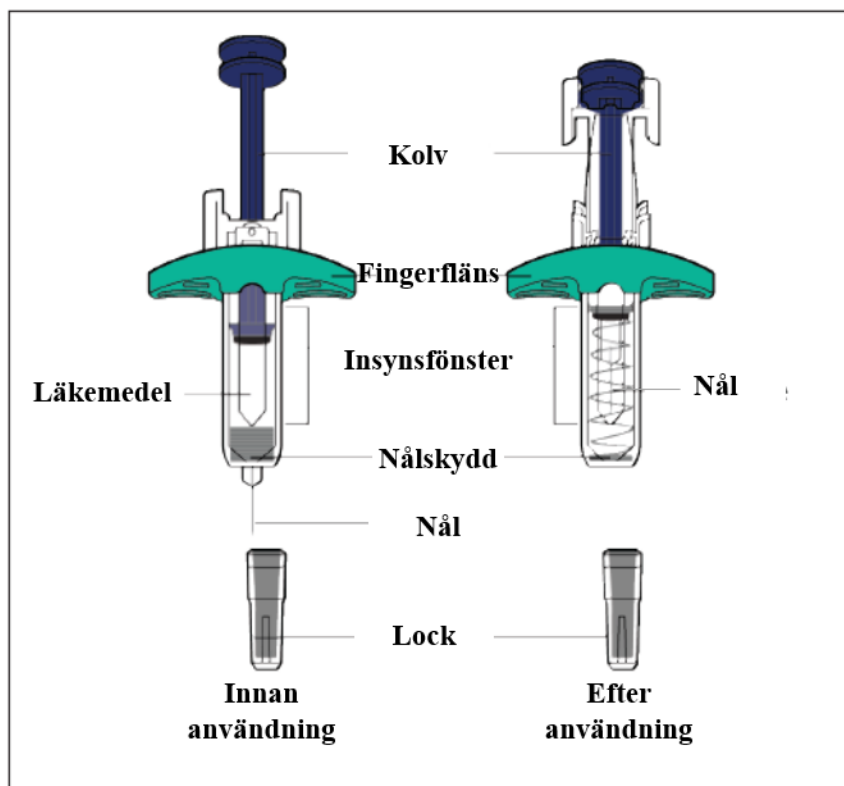


Figur L

12. Kassera den förfyllda sprutan

- Sätt **inte** på locket på den förfyllda sprutan igen.
- a. Kassera den använda förfyllda sprutan i en särskild behållare för stickande och skärande avfall föremål enligt instruktioner från din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.
 - b. spritsudd och förpackningen kan slängas i hushållsavfall.
- Förvara alltid den förfyllda sprutan och avfallsbehållaren för speciella vassa föremål utom syn- och räckhåll för barn.

Yuflyma förfylld spruta med nålskydd



Figur A

Använd inte den förfyllda sprutan om:

- den är sprucken eller skadad
- utgångsdatumet har passerats
- den tappats på ett hårt underlag

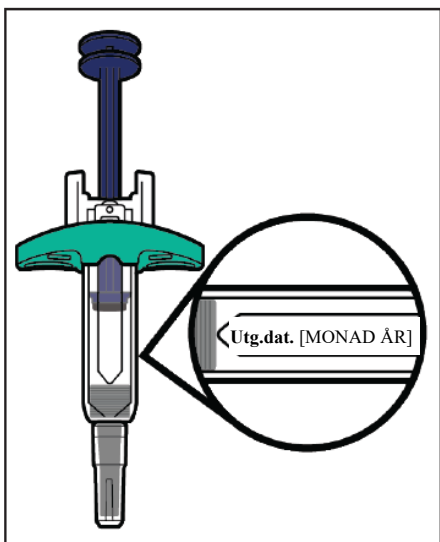
Ta inte av nålskyddet förrän precis före injektionen. Förvara Yuflyma utom syn- och räckhåll för barn.

1. Samla ihop tillbehören för injektionen

- Förbered en ren, plan yta, t.ex. ett bord eller en bänkskiva, i ett väl upplyst område.
- Ta ut 1 förfylld spruta ur kartongen som du förvarar i ditt kylskåp.
 - Håll i den förfyllda sprutans kropp när du tar ut den ur kartongen. Vidrör inte kolven.
- Se till att du har följande tillbehör:
 - Förfylld spruta
 - Spritsudd

Ingår inte i kartongen:

- Bomullstuss eller gasvävskompress
- Självhäftande bandage
- Behållare för stickande och skärande avfall



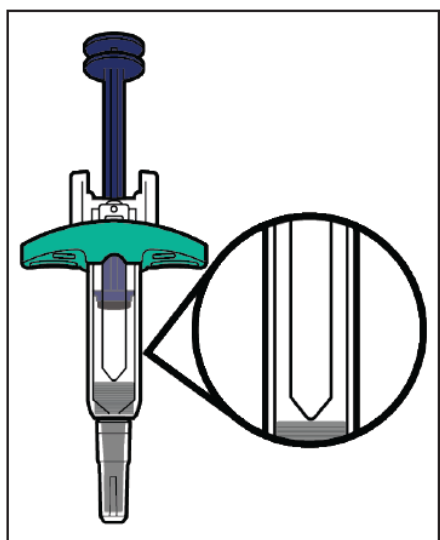
Figur B

2. Inspektera den förfyllda sprutan

- a. Se till att du har rätt läkemedel (Yuflyma) och Dosering
- b. Titta på den förfyllda sprutan och se till att den inte sprucken eller skadad.
- c. Kontrollera utgångsdatumet på etiketten på den förfyllda sprutan.

Använd **inte** den förfyllda sprutan om:

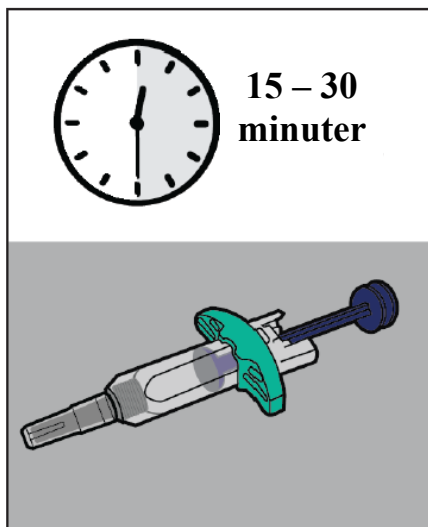
- den är sprucken eller skadad
- utgångsdatumet har passerats
- den tappats på ett hårt underlag



Figur C

3. Inspektera läkemedlet

- a. Titta på läkemedlet och kontrollera att vätskan är klar, färglös till svagt brun och fri från partiklar.
- Använd **inte** den förfyllda sprutan om vätskan är missfärgad (gul eller mörkbrun), grumlig eller innehåller partiklar.
 - Du kan se luftbubblor i vätskan. Detta är normalt.

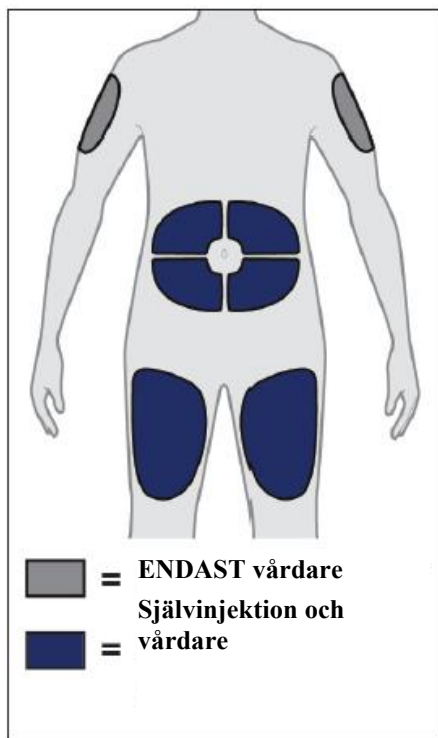


Figur D

4. Vänta 15 till 30 minuter

- a. Låt den förfyllda sprutan stå i rumstemperatur i 15 till 30 minuter för att låta den värmas upp.

Värm **inte** den förfyllda sprutan med värmekällor såsom varmt vatten eller en mikrovågsugn.



Figur E

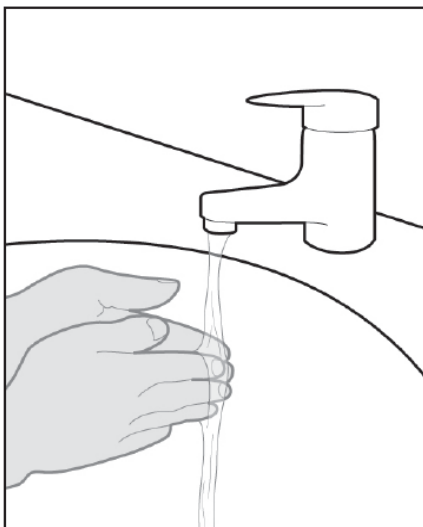
5. Välj ett lämpligt injektionsställe

- a. Du kan injicera i:

- framsidan av låren.
- buken, förutom 5 cm (2 tum) runt naveln.
- det yttre området av överarmen (ENDAST om du vårdare).

- **Injicera inte** i hud som ligger inom 5 cm (2 tum) från din navel eller i hud som är röd, hård, öm, skadad, har blåmärken eller ärrbildning.
- Om du har psoriasis, injicera **inte** direkt i några upphöjda, förtjockade, röda eller fjällande hudfläckar eller lesioner på din Hud
- Injicera **inte** genom dina kläder.

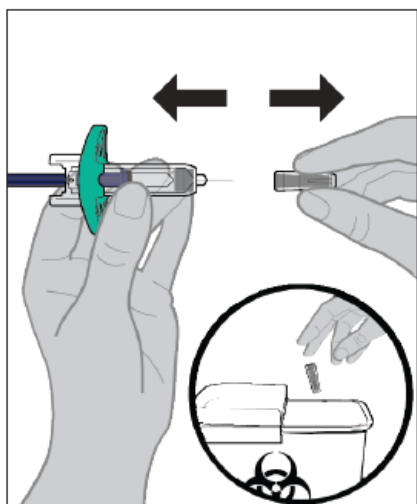
- b. Roter (byt) injektionsställe varje gång du ger en injektion. Varje nytt injektionsställe ska vara minst 3 cm (1,2 tum) bort från det injektionsställe du använde tidigare.



Figur F

6. Tvätta händerna

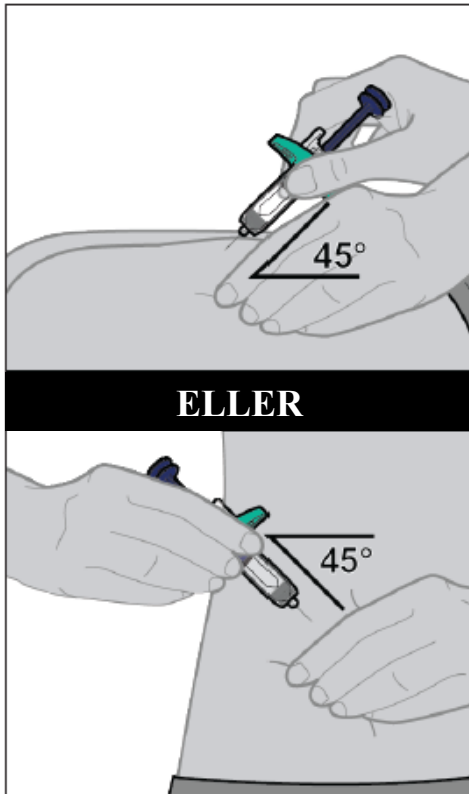
- a. Tvätta händerna med tvål och vatten och torka dem noggrant.



Figur H

7. Ta bort locket

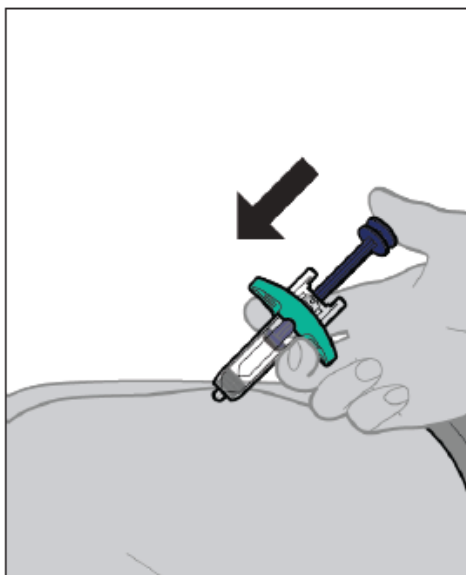
- a. Ta av locket genom att hålla i den förfyllda sprutans kropp med en hand. Dra försiktigt locket rakt av med den andra handen.
 - **Ta inte** bort locket förrän du är redo att ge injektionen
 - Rör **inte** nålen. Det kan leda till nålsticksskador.
 - Sätt **inte** tillbaka locket på den förfyllda sprutan. Kasta omedelbart locket i behållaren för stickande och skärande avfall.
 - Det är normalt att se en droppe vätska på toppen av nålen



Figur I

8. För in den förfyllda sprutan på injektions stället

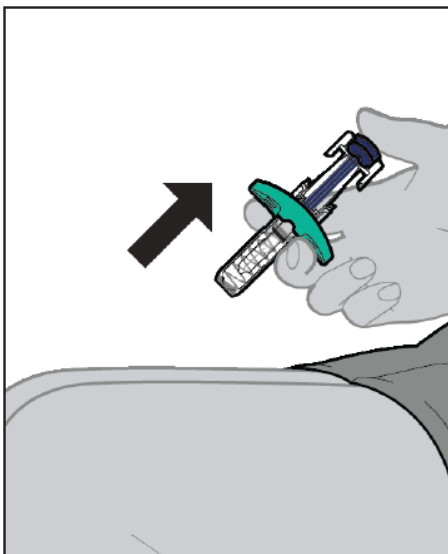
- Nyp försiktigt tag i ett hudveck vid injektionsstället med en hand.
- Håll den förfyllda sprutan i dess kropp och för in nålen helt i hudvecket, i 45 graders vinkel med en snabb och "pilkastnings-liknande" rörelse.



Figur J

9. Ge injektionen

- När nålen har förts in, släpper du det nypta hudvecket.
 - Tryck långsamt in kolven hela vägen tills all vätska har injicerats och sprutan är tom.
- Ändra **inte** den förfyllda sprutans läge efter att injektionen har påbörjats.



Figur K

10. Ta bort den förfyllda sprutan från injektionsstället och sköt om injektionsstället

- a. När den förfyllda sprutan är tom, lyft långsamt tummen från kolven tills nålen är helt täckt av nålskyddet.
- b. Sköt om injektionsstället genom att försiktigt pressa, inte gnugga, med en bomullstuss eller gasvävskompress på stället och applicera ett självhäftande bandage, vid behov. Viss blödning kan inträffa.

- Återanvänd inte den förfyllda sprutan.
- Gnid inte på injektionsstället.



Figur L

11. Kassera den förfyllda sprutan

- a. Kassera den använda förfyllda sprutan i en särskild behållare för stickande och skärande avfall enligt läkarens, sjuksköterskans eller farmaceutens anvisningar.
 - b. spritsudd och förpackning kan slängas i hushållsavfallet.
- Förvara alltid den förfyllda sprutan och den särskilda behållaren för stickande och skärande avfall utom syn- och räckhåll för barn

Bipacksedel: Information till patienten

Yuflyma 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 också att ge dig ett **patientkort**. Kortet innehåller viktig säkerhetsinformation, som du behöver känna till innan du börjar använda Yuflyma och under hela din behandling. Ha detta **patientkort** med dig under din behandling och under fyra månader efter din sista injektion med Yuflyma.
- 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 Yuflyma är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Yuflyma
3. Hur du använder Yuflyma
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Yuflyma ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

1. Vad Yuflyma är och vad det används för

Yuflyma innehåller den aktiva substansen adalimumab, ett läkemedel som verkar på kroppens immunsystem (immunförsvaret).

Yuflyma är avsett för behandling av följande inflammatoriska sjukdomar:

- Reumatoid artrit
- Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit
- Entesitrelaterad artrit
- Ankyloserande spondylit
- Axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit
- Psoriasisartrit
- Plackpsoriasis
- Hidradenitis suppurativa
- Crohns sjukdom
- Ulcerös kolit
- Icke-infektiös uveit

Den aktiva substansen i Yuflyma, adalimumab, är en human monoklonal antikropp. Monoklonala

antikroppar är proteiner som binder till ett specifikt mål i kroppen.

Målet för adalimumab är ett protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNF α), som är involverat i immunsystemet (immunförsvaret) och som finns i förhöjda halter vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan. Genom att binda till TNF α minskar Yuflyma inflammationsprocessen vid dessa sjukdomar.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Yuflyma används för att behandla måttlig till svår reumatoid artrit hos vuxna. Du kan först få andra sjukdomsmodifierande läkemedel, t.ex. metotrexat. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

Yuflyma kan också användas för att behandla svår, aktiv och tilltagande reumatoid artrit hos patienter som inte har fått någon tidigare metotrexatbehandling.

Yuflyma kan bromsa den skada på lederna som orsakas av den inflammatoriska sjukdomen och kan förbättra rörligheten i lederna.

Din läkare kommer att avgöra om Yuflyma ska användas tillsammans med metotrexat eller ensamt.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Yuflyma används för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos patienter från 2 års ålder. Du kan först få andra sjukdomsmodifierande läkemedel, t.ex. metotrexat. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

Din läkare kommer att avgöra om Yuflyma ska användas tillsammans med metotrexat eller ensamt.

Entesitrelaterad artrit

Entesitrelaterad artrit är en inflammatorisk sjukdom som drabbar lederna och de ställen där senor förenas med benet.

Yuflyma används för att behandla entesitrelaterad artrit hos patienter från 6 års ålder. Du kan först få andra sjukdomsmodifierande läkemedel, t.ex. metotrexat. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

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.

Yuflyma används för att behandla svår ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit hos vuxna. Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna som vanligtvis förknippas med psoriasis.

Yuflyma används för att behandla psoriasisartrit hos vuxna. Yuflyma kan bromsa skadorna på lederna som orsakas av sjukdomen och kan förbättra rörligheten i lederna. Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

Plackpsoriasis

Plackpsoriasis är en hudsjukdom som orsakar röda, flagiga, skorpiga fläckar på huden täckta med silvriga fjäll. Plackpsoriasis kan också påverka naglarna och göra så att de smulas sönder, blir förtjockade och lyfter bort från nagelbädden, vilket kan göra ont.

Yuflyma används för att behandla

- måttlig till svår kronisk plackpsoriasis hos vuxna och
- svår kronisk plackpsoriasis hos barn och ungdomar i åldern 4 till 17 år, där topikal behandling (på huden) och ljusbehandling antingen inte har fungerat särskilt bra eller inte är lämpliga.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (kallas ibland akne inversa eller varig svettkörtelinflammation) är en kronisk och ofta smärtsam inflammatorisk hudsjukdom. Symtom kan inkludera ömma noder (knölar) och abscesser (varbölder) som kan läcka var. Det drabbar oftast specifika områden av huden, t.ex. under bröstet, armhålorna, insidan av låren, ljumsken och skinkorna. Ärrbildning kan också förekomma i drabbade områden.

Yuflyma används för att behandla

- måttlig till svår hidradenitis suppurativa hos vuxna och
- måttlig till svår hidradenitis suppurativa hos ungdomar i åldern 12 till 17 år.

Yuflyma kan minska antalet knölar och abscesser som orsakas av sjukdomen och smärtan som ofta förknippas med sjukdomen. Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

Crohns sjukdom

Crohns sjukdom är en inflammatorisk sjukdom i mag-tarmkanalen. Yuflyma används för att behandla

- måttlig till svår Crohns sjukdom hos vuxna och
- måttlig till svår Crohns sjukdom hos barn och ungdomar i åldern 6 till 17 år.

Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

Ulcerös kolit

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen.

Yuflyma används för att behandla

- måttlig till svår ulcerös kolit hos vuxna och
- måttlig till svår ulcerös kolit hos barn och ungdomar 6 – 17 år.

Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

Icke-infektiös uveit

Icke-infektiös uveit är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat. Yuflyma används för att behandla

- vuxna med icke-infektiös uveit med inflammation som påverkar ögats bakre del
- barn med kronisk icke-infektiös uveit från 2 års ålder med inflammation som påverkar ögats framsida.

Denna inflammation kan leda till en synnedsättning och/eller närvaro av flytande fläckar i ögat (svarta prickar eller tunna linjer som rör sig över synfältet). Yuflyma verkar genom att minska denna inflammation.

Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

2. Vad du behöver veta innan du använder Yuflyma

Använd inte Yuflyma:

- Om du är allergisk mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du har aktiv tuberkulos eller andra allvarliga infektioner (se ”Varningar och försiktighet”). Det är viktigt att du berättar för din läkare om du har symptom på infektioner, till exempel feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem.
- Om du har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har haft eller har en allvarlig hjärtsjukdom (se ”Varningar och försiktighet”).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Yuflyma.

Allergiska reaktioner

- Om du får allergiska reaktioner med symptom som tryck över bröstet, väsande andning, yrsel, svullnad eller utslag, ska du inte injicera mer Yuflyma. Kontakta din läkare omedelbart, eftersom dessa reaktioner i sällsynta fall kan vara livshotande.

Infektioner

- Om du har en infektion, inklusive långvarig infektion eller en infektion i en del av kroppen (t.ex. bensår), ska du rådfråga din läkare innan du börjar med Yuflyma. Om du är osäker, kontakta din läkare.
- Du kan lättare få infektioner medan du får behandling med Yuflyma. Denna risk kan öka om du

har problem med lungorna. Dessa infektioner kan vara allvarliga och omfatta:

- tuberkulos
- infektioner orsakade av virus, svamp, parasiter eller bakterier
- allvarlig infektion i blodet (sepsis)

I sällsynta fall kan dessa infektioner vara livshotande. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du får symtom som feber, sår, trötthetskänsla eller tandproblem. Din läkare kan be dig att sluta använda Yuflyma under en viss tid.

- Tala om för din läkare om du bor eller reser i regioner där svampinfektioner (t.ex. histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos) är mycket vanliga.
- Tala om för din läkare om du har haft infektioner som fortsätter att komma tillbaka eller andra tillstånd som ökar risken för infektioner.
- Om du är över 65 år kan det vara mer troligt att du får infektioner när du tar Yuflyma. Du och din läkare bör vara särskilt uppmärksamma på tecken på infektion medan du behandlas med Yuflyma. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du får symtom på infektioner, såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär.

Tuberkulos

- Det är mycket viktigt att du talar om för din läkare om du någonsin har haft tuberkulos eller om du har varit i nära kontakt med någon som har haft tuberkulos. Om du har aktiv tuberkulos ska du inte använda Yuflyma.
 - Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Yuflyma, kommer din läkare att kontrollera dig för tecken och symtom på tuberkulos innan du börjar med Yuflyma. Detta kommer att omfatta en grundlig medicinsk utvärdering, inklusive din sjukdomshistorik och resultaten av dessa tester ska registreras på ditt **patientkort**.
 - Tuberkulos kan utvecklas under behandlingen, även om du har fått behandling för att förebygga tuberkulos.
 - Om symtom på tuberkulos (t.ex. hosta som inte försvinner, viktninskning, brist på energi, lindrig feber) eller någon annan infektion uppstår under eller efter behandlingen, tala omedelbart med din läkare.

Hepatit B

- Tala om för din läkare om du är bärare av hepatit B-virus (HBV), om du har aktiv HBV eller om du tror att du kan löpa risk att få HBV.
 - Din läkare bör testa dig för HBV. Hos personer som bär på HBV kan Yuflyma göra att viruset blir aktivt igen.
 - I vissa sällsynta fall, särskilt om du tar andra läkemedel som hämmar immunsystemet, kan återaktivering av HBV vara livshotande.

Kirurgi eller tandingrepp

- Om du ska genomgå operation eller tandingrepp, tala om för din läkare att du tar Yuflyma. Din läkare kan rekommendera att du gör ett tillfälligt avbrott i din behandling med Yuflyma.

Demyeliniserande sjukdom

- Om du har eller utvecklar en demyeliniserande sjukdom (en sjukdom som påverkar det isolerande

skiktet runt nerverna, såsom multipel skleros), kommer din läkare att avgöra om du ska få eller fortsätta att få Yuflyma. Tala omedelbart om för din läkare om du upplever symtom som synförändringar, svaghet i armar eller ben, eller domningar eller stickningar i någon del av kroppen.

Vaccinationer

- Vissa vacciner kan orsaka infektioner och ska inte ges under behandling med Yuflyma.
 - Kontrollera med din läkare innan du får några vacciner.
 - Det rekommenderas att barn, om möjligt, ges alla inplanerade vaccinationer för sin ålder innan de påbörjar behandling med Yuflyma.
 - Om du fick Yuflyma medan du var gravid, kan ditt barn löpa större risk att få en sådan infektion i upp till cirka fem månader efter den sista Yuflyma-dosen du fick under graviditeten. Det är viktigt att du berättar för ditt barns läkare och annan sjukvårdspersonal om din användning av Yuflyma under graviditeten, så att de kan avgöra när ditt barn ska få något vaccin.

Hjärtsvikt

- Om du har lindrig hjärtsvikt och behandlas med Yuflyma, måste din hjärtsviktsstatus övervakas noggrant av din läkare. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har haft eller har en allvarlig hjärtsjukdom. Om du utvecklar nya eller förvärrade symtom på hjärtsvikt (t.ex. andfåddhet eller svullna fötter) måste du omedelbart kontakta din läkare. Din läkare kommer att avgöra om du ska få Yuflyma.

Feber, blåmärken, blödning eller blekhet

- Hos vissa patienter kan kroppen misslyckas med att producera tillräckligt med blodkroppar som bekämpar infektioner eller hjälper dig att stoppa blödning. Din läkare kan bestämma att avbryta behandlingen. Om du får feber som inte går över, lätt får blåmärken eller blöder mycket lätt eller ser mycket blek ut, kontakta din läkare omedelbart.

Cancer

- I mycket sällsynta fall har vissa typer av cancer förekommit hos barn och vuxna som tar Yuflyma eller andra TNF-blockerare.
 - Personer med allvarligare reumatoid artrit, och som har haft sjukdomen under lång tid, kan ha en högre risk än genomsnittet för att få lymfom (en cancer som påverkar lymfsystemet) och leukemi (en cancer som påverkar blodet och benmärgen).
 - Om du tar Yuflyma kan risken för att få lymfom, leukemi eller andra cancerformer öka. I sällsynta fall har en ovanlig och allvarlig typ av lymfom setts hos patienter som tar Yuflyma. Vissa av dessa patienter behandlades också med azatioprin eller 6-merkaptopurin.
 - Tala om för din läkare om du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin tillsammans med Yuflyma.
 - Fall av icke-melanom hudcancer har observerats hos patienter som tar Yuflyma.
 - Om nya hudförändringar uppstår under eller efter behandlingen eller om befintliga hudförändringar förändras, tala med din läkare.
- Det har förekommit andra fall av cancer än lymfom hos patienter med en specifik typ av lungsjukdom som kallas kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och som behandlas med en annan TNF-blockerare. Om du har KOL, eller är storrökare, ska du diskutera med din läkare om

behandling med en TNF-blockerare är lämplig för dig.

Autoimmun sjukdom

- I sällsynta fall kan behandling med Yuflyma leda till lupusliknande syndrom. Kontakta din läkare om symtom som ihållande oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet uppstår.

Barn och ungdomar

- Vaccinationer: om möjligt ska barn ha fått alla vaccinationer för sin ålder, innan behandling med Yuflyma påbörjas.

Andra läkemedel och Yuflyma

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Du ska inte ta Yuflyma tillsammans med läkemedel som innehåller följande aktiva substanser, på grund av ökad risk för allvarlig infektion:

- anakinra
- abatacept

Yuflyma kan tas tillsammans med:

- metotrexat
- vissa sjukdomsmodifierande antireumatiska medel (till exempel sulfasalazin, hydroxiklorokin, leflunomid och injicerbara guldpreparat)
- steroider eller smärtstillande medel, inklusive icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

Om du har frågor, kontakta din läkare.

Graviditet och amning

- Du bör överväga att använda ett adekvat preventivmedel för att förhindra graviditet och fortsätta att använda det i minst fem månader efter din sista behandling med Yuflyma.
- Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga din läkare om användning av detta läkemedel.
- Yuflyma ska endast användas under graviditet, om det behövs.
- Enligt en graviditetsstudie fanns det ingen högre risk för fosterskador när modern hade fått Yuflyma under graviditeten, jämfört med mödrar med samma sjukdom som inte fick Yuflyma.
- Yuflyma kan användas under amning.
- Om du får Yuflyma under graviditeten, kan ditt barn ha en högre risk för att få en infektion.
- Det är viktigt att du berättar för ditt barns läkare och annan sjukvårdspersonal om din användning av Yuflyma under graviditeten, innan barnet får något vaccin. För mer information om vacciner, se avsnittet ”Varningar och försiktighet”.

Körförmåga och användning av maskiner

Yuflyma kan ha en liten effekt på din förmåga att köra bil, cykla eller använda maskiner. En känsla av att rummet snurrar och synstörningar kan inträffa efter att du tagit Yuflyma.

Yuflyma innehåller natrium

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

3. Hur du använder Yuflyma

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

De rekommenderade doserna av Yuflyma för varje godkänt användningsområde visas i tabellen nedan. Din läkare kan ordinera en annan styrka av Yuflyma om du behöver en annan dos.

Reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller axial spondylartrit utan radiografiska tecken på ankyloserande spondylit		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar
Vuxna	40 mg varannan vecka	Vid reumatoid artrit, fortsätt använda metotrexat under behandlingen med Yuflyma. Om din läkare beslutar att metotrexat är olämpligt, kan Yuflyma ges ensamt. Om du har reumatoid artrit och inte får metotrexat tillsammans med din Yuflyma-behandling, kan din läkare besluta att ge dig Yuflyma 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

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

Entesitrelaterad artrit		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar
Vuxna, ungdomar och barn från 6 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Ej tillämpligt
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger från 15 kg upp till 30 kg	20 mg varannan vecka	Ej tillämpligt

Plackpsoriasis

Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar
Vuxna	Första dos på 80 mg (två 40 mg injektioner på en dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter den första dosen.	Om du har ett otillräckligt svar kan din läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar 4-17 år som väger 30 kg eller mer	Första dos på 40 mg, följt av 40 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Ej tillämpligt
Barn och ungdomar 4-17 år som väger från 15 kg upp till 30 kg	En startdos på 20 mg, följt av 20 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.	Ej tillämpligt

Hidradenitis suppurativa		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar
Vuxna	Första dos på 160 mg (fyra 40 mg injektioner på en dag eller två 40 mg injektioner per dag under två dagar i följd), följt av en 80 mg dos (två 40 mg injektioner på en dag) två veckor senare. Efter ytterligare två veckor, fortsatt med en dos på 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka enligt ordination av din läkare.	Det rekommenderas att du använder en antiseptisk tvättlösning dagligen på de drabbade hudområdena.
Ungdomar från 12 till 17 år som väger 30 kg eller mer	Första dos på 80 mg (två 40 mg injektioner på en dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka senare.	Om du har fått tillräckligt bra effekt av Yuflyma 40 mg varannan vecka, kan din läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. Det rekommenderas att du använder en antiseptisk tvättlösning dagligen på de drabbade hudområdena.

Crohns sjukdom		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar
Vuxna, ungdomar och barn från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer	Första dos på 80 mg (två 40 mg injektioner på en dag), följt av 40 mg två veckor senare. Om ett snabbare behandlingssvar krävs, kan läkaren förskriva en	Din läkare kan öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

	första dos på 160 mg (fyra 40 mg injektioner på en dag eller två 40 mg injektioner per dag under två på varandra följande dagar), följt av 80 mg (två 40 mg injektioner på en dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	
Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg	En startdos på 40 mg, följt av 20 mg två veckor senare. Ifall en snabbare förbättring är nödvändig, kan din läkare ge dig en startdos på 80 mg (två 40 mg injektioner samma dag), följt av 40 mg två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.	Läkare kan öka doseringsfrekvensen till 20 mg varje vecka.

Ulcerös kolit		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar
Vuxna	Första dos på 160 mg (fyra 40 mg injektioner på en dag eller två 40 mg injektioner per dag under två på varandra följande dagar), följt av 80 mg (två 40 mg injektioner på en dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Din läkare kan öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger mindre än 40 kg	En startdos på 80 mg (två 40 mg -injektioner samma dag), följt av 40 mg (en 40 mg -injektion) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Du bör ska fortsätta ta din vanliga dos Yuflyma med din vanliga dos, även efter att du ha fyllt 18 år.
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer	En startdos på 160 mg (fyra 40 mg -injektioner samma dag eller två 40 mg -injektioner per dag under två dagar i följd), följt av 80 mg (två 40 mg -injektioner på en dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 80 mg varannan vecka.	Du bör ska fortsätta ta din vanliga dos Yuflyma med din vanliga dos, även efter att du ha fyllt 18 år.

Icke-infektiös uveit		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar
Vuxna	Första dos på 80 mg (två 40 mg injektioner på en dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter den första dosen.	Kortikosteroider eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet kan fortsätta att ges under behandling med Yuflyma. Yuflyma kan också ges ensamt.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger mindre än 30 kg	20 mg varannan vecka	Läkare kan ordinera en startdos på 40 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen 20 mg varannan vecka. Yuflyma rekommenderas att användas tillsammans med metotrexat.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger minst 30 kg	40 mg varannan vecka	Din läkare kan förskriva en första dos på 80 mg som ska ges en vecka före starten av den vanliga dosen om 40 mg varannan vecka. Yuflyma rekommenderas för användning i kombination med metotrexat.

Administreringssätt och administreringsväg

Yuflyma administreras genom injektion under huden (subkutan injektion).

Detaljerade instruktioner om hur du ger injektionen med Yuflyma finns i avsnitt 7 ”Bruksanvisning”.

Om du använt för stor mängd av Yuflyma

Om du av misstag råkar injicera Yuflyma oftare än din läkare har ordinerat, kontakta läkare eller apotekspersonal och tala om för dem att du har tagit för mycket. Ta alltid med dig läkemedlets ytterkartong, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Yuflyma

Om du glömmer att ge dig själv/ditt barn en injektion, ska du injicera denna dos av Yuflyma så snart du kommer ihåg det. Ta sedan din nästa dos som vanligt, precis som du skulle ha gjort på din ursprungligen schemalagda dag.

Om du slutar att använda Yuflyma

Beslutet att sluta använda Yuflyma ska diskuteras med din läkare. Dina symtom kan återkomma om du slutar att använda Yuflyma.

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

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. De flesta biverkningar är lindriga till måttliga. Vissa kan dock vara allvarliga och kräva behandling. Biverkningar kan förekomma upp till minst 4 månader efter den sista injektionen med Yuflyma.

Tala omedelbart om för din läkare om du märker något av följande

- svåra utslag, nässelutslag eller andra tecken på allergisk reaktion
- svullnad i ansikte, händer, fötter
- svårigheter att andas eller svälja
- andfäddhet vid fysisk aktivitet eller när du ligger ner, eller svullna fötter

Tala med din läkare så snart som möjligt, om du märker något av följande

- tecken på infektion såsom feber, illamående, sår, tandproblem, sveda när du kissar
- svaghets- eller trötthetskänsla
- hosta
- pirningar
- domningar
- dubbelseende
- svaghet i armar och/eller ben
- en bula eller öppet sår som inte läker
- tecken och symtom som tyder på blodsjukdomar såsom ihållande feber, blåmärken, blödning, blekhet

Symtomen som beskrivs ovan kan vara tecken på de biverkningar som anges nedan och som har observerats med Yuflyma.

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

- reaktioner vid injektionsstället (inklusive smärta, svullnad, rodnad eller klåda)
- luftvägsinfektioner (inklusive förkylning, rinnande näsa, bihåleinfektion, lunginflammation)
- huvudvärk
- buksmärta
- illamående och kräkningar
- utslag
- muskuloskeletal smärta

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

- allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning och influensa)
- tarminfektioner (inklusive gastroenterit)
- hudinfektioner (inklusive cellulit och bältros)
- öroninfektioner
- infektioner i munnen (inklusive tandinfektioner och munsår)
- infektioner i fortplantningsorganen
- urinvägsinfektion
- svampinfektioner
- ledinfektioner
- godartade tumörer
- hudcancer

- allergiska reaktioner (inklusive säsongsbunden allergi)
- uttorkning
- humörsvängningar (inklusive depression)
- ångest
- sömnsvärigheter
- känselstörningar som pirningar, stickningar eller domningar
- migrän
- nervrotskompression (inklusive smärta i nedre delen av ryggen och bensmärta)
- synstörningar
- ögoninflammation
- inflammation i ögonlocket och ögonsvullnad
- yrsel eller känsla av att allt snurrar (vertigo)
- känsla av att hjärtat slår snabbt
- högt blodtryck
- rodnad
- hematom (blodansamling utanför blodkärlen)
- hosta
- astma
- andnöd
- blödning i mag-tarmkanalen
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppsvälldhet, halsbränna)
- refluxsjukdom (bakåtförflöde av magsaft upp i matstrupen)
- sicca-syndrom (inklusive torra ögon och torr mun)
- klåda
- kliande utslag
- blåmärken
- inflammation i huden (såsom eksem)
- finger- och tånaglar som går sönder
- ökad svettning
- håravfall
- nyttillkommen eller förvärrad psoriasis
- muskelkramper
- blod i urinen
- njurproblem
- bröstsmärta
- ödem (svullnad)
- feber
- minskning i antalet trombocyter (blodplättar) i blodet, vilket ökar risken för blödningar eller blåmärken
- försämrad läkning

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

- opportunistiska infektioner (vilket inkluderar tuberkulos och andra infektioner som uppstår när försvaret mot sjukdomar är nedsatt)
- neurologiska infektioner (inklusive virusorsakad hjärnhinneinflammation)
- ögoninfektioner
- bakteriella infektioner
- divertikulit (inflammation och infektion i tjocktarmen)
- cancer

- cancer som påverkar lymfsystemet
- melanom (hudcancer)
- immunsjukdomar som kan påverka lungorna, huden och lymfkörtlarna (uppträder oftast som sarkoidos)
- vaskulit (inflammation i blodkärl)
- tremor (skakningar)
- neuropati (nervsjukdom)
- stroke
- hörselnedsättning, surrande ljud i öronen
- känsla av att hjärtat slår oregelbundet, t.ex. överhoppade slag
- hjärtproblem som kan orsaka andfäddhet eller svullna vrister
- hjärtattack
- en säck i väggen på en större artär, inflammation och blodpropp i en ven, blockering av ett blodkärl
- lungsjukdomar som orsakar andfäddhet (inklusive inflammation)
- lungemboli (blockering i en lungartär)
- pleurautgjutning (onormal ansamling av vätska i utrymmet mellan lungsäcken och lungan)
- inflammation i bukspottkörteln som orsakar svår smärta i buken och ryggen
- svårighet att svälja
- ansiktsödem (svullnad i ansiktet)
- gallblåseinflammation, gallstenar
- fettlever
- nattliga svettningar
- ärr
- onormal muskelnedbrytning
- systemisk lupus erythematosus (inklusive inflammation i hud, hjärta, lungor, leder och andra organsystem)
- sömnavbrott
- impotens
- inflammationer

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

- leukemi (cancer som påverkar blodet och benmärgen)
- allvarlig allergisk reaktion med chock
- multipel skleros
- nervsjukdomar (såsom ögonnervsinflammation och Guillain-Barrés syndrom som kan orsaka muskelsvaghet, onormala känselupplevelser, pinnningar i armar och överkropp)
- hjärtat slutar pumpa
- lungfibros (ärrbildning i lungan)
- tarmperforation (hål i tarmen)
- hepatit (inflammation i levern)
- återaktivering av hepatit B
- autoimmun hepatit (inflammation i levern orsakad av kroppens eget immunsystem)
- kutan vaskulit (inflammation i hudens blodkärl)
- Stevens-Johnsons syndrom (tidiga symtom inkluderar sjukdomskänsla, feber, huvudvärk och utslag)
- ansiktsödem (svullnad i ansiktet) i samband med allergiska reaktioner
- erythema multiforme (inflammatoriska hudutslag)
- lupusliknande syndrom

- angioödem (lokal svullnad av huden)
- lichenoid hudreaktion (kliande rödlila hudutslag)

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- hepatosplenärt T-cellslymfom (en sällsynt form av blodcancer som ofta är dödlig)
- Merkelcellskarcinom (en typ av hudcancer)
- Kaposi sarkom, en sällsynt cancerform relaterad till infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom uppträder oftast som lila förändringar på huden.
- leversvikt
- försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (kännetecknas av hudutslag åtföljt av muskelsvaghet)
- Viktökning (för de flesta patienter var viktökningen liten)

Vissa biverkningar som observerats med Yuflyma kanske inte har några symtom och kan endast upptäckas genom blodprover. Dessa omfattar:

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

- låga halter av vita blodkroppar i blodet
- låga halter av röda blodkroppar i blodet
- ökade blodfetter
- förhöjda halter av leverenzymmer i blodet

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

- höga halter av vita blodkroppar i blodet
- låga halter av blodplättar i blodet
- ökad mängd urinsyra i blodet
- onormala blodvärden för natrium
- låga kalciumhalter i blodet
- låga fosfathalter i blodet
- högt blodsocker
- höga halter av laktatdehydrogenas i blodet
- autoantikroppar i blodet
- låg kaliumhalt i blodet

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

- förhöjda halter av bilirubin i blodet (blodprov av levern)

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

- låga halter av vita blodkroppar, röda blodkroppar och trombocyter i blodet

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella 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 Yuflyma ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten/kartongen efter EXP.

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

Förvara den förfyllda pennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Alternativ förvaring:

När det behövs (till exempel när du reser) kan en Yuflyma förfylld injektionspenna förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 31 dagar – se till att skydda den från ljus. När injektionspennan tagits ut ur kylskåpet för förvaring i rumstemperatur **måste den användas inom 31 dagar eller kasseras**, även om den sätts tillbaka i kylskåpet.

Du bör anteckna datumet då injektionspennan först togs ut ur kylskåpet och datumet efter vilket den ska kasseras.

Läkemedlet ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är adalimumab.

Övriga innehållsämnen är ättiksyra, natriumacetattrihydrat, glycin, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Yuflyma 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna tillhandahålls som en steril lösning av 40 mg adalimumab löst i 0,4 ml lösning.

Yuflyma förfylld injektionspenna är ett nålbaserat injektionssystem för engångsbruk med automatiserade funktioner. Det finns ett fönster på varje sida av injektionspennan där du kan se Yuflyma-lösningen inuti injektionspennan.

Yuflyma förfylld injektionspenna finns i förpackningar innehållande 1, 2, 4 och 6 förfyllda injektionspennor. Förpackningen med 1 förfylld injektionspenna levereras med 2 spritsuddar (1 reserv). För förpackningarna med 2, 4 och 6 förfyllda injektionspennor levereras varje förfylld injektionspenna med 1 spritsudd vardera.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Yuflyma kan finnas som förfylld spruta och/eller förfylld injektionspenna.

Innehavare av godkännande för försäljning

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungern

Tillverkare

Nuvisan France SARL
2400 Route des Colles
06410 Biot
Frankrike

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Tyskland

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Tyskland

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spanien

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 35352989
Contact_dk@celltrionhc.com

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Denna bipacksedel ändrades senast

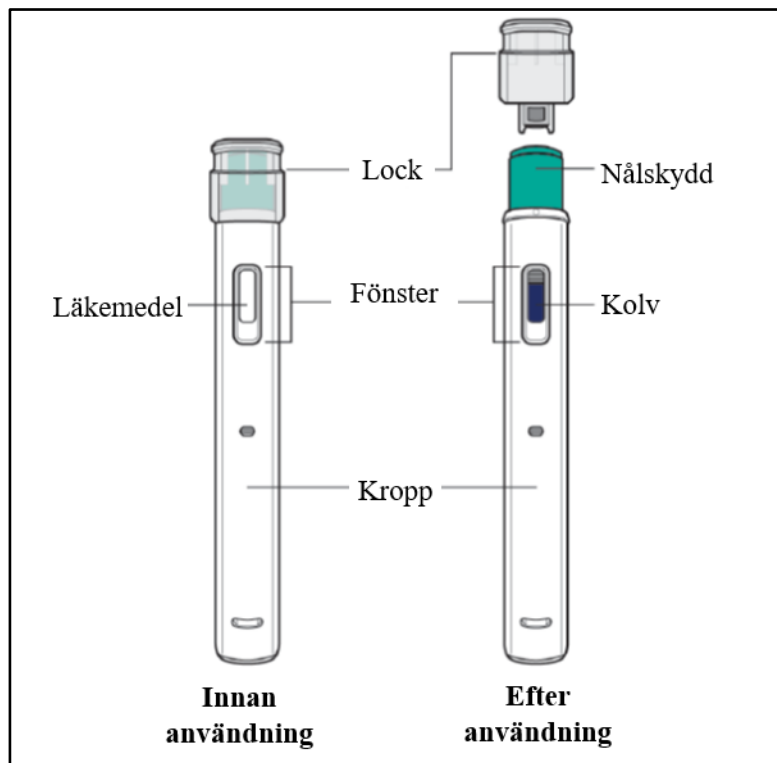
Övriga informationskällor

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

7. Bruksanvisning

- Följande instruktioner förklarar hur du ger dig själv en subkutan injektion av Yuflyma med den förfyllda injektionspennan. Läs först alla instruktioner noggrant och följ dem sedan steg för steg.
- Du kommer att instrueras av din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om tekniken för självinjektion.
- Försök **inte** att ge dig själv injektionen förrän du är säker på att du förstår hur du förbereder och ger injektionen.
- Efter korrekt träning kan injektionen ges av dig själv eller av en annan person, till exempel en familjemedlem eller vän.
- Använd endast varje förfylld injektionspenna för en injektion.

Yuflyma förfylld injektionspenna



Figur A

Använd inte den förfyllda injektionspennan om:

- den är sprucken eller skadad.
- utgångsdatumet har passerats
- den tappats på ett hårt underlag

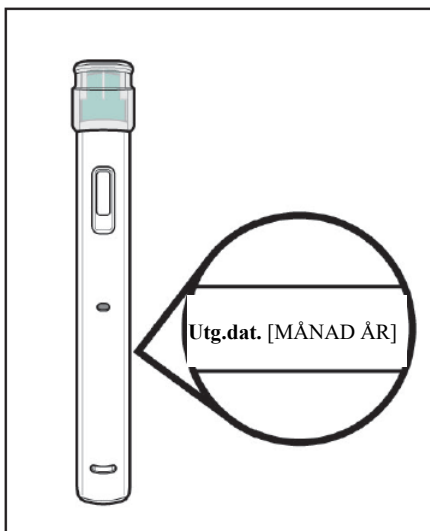
Ta inte bort locket förrän du är redo att ge injektionen. Förvara Yuflyma utom syn- och räckhåll för barn.

1. Samla ihop tillbehören för injektionen

- Förbered en ren, plan yta, t.ex. ett bord eller en bänkskiva, i ett väl upplyst område.
- Ta ut 1 förfylld injektionspenna ur kartongen som förvaras i ditt kylskåp.
- Se till att du har följande tillbehör:
 - Förfylld injektionspenna
 - 1 spritsudd

Ingår inte i kartongen:

- Bomullstuss eller gasvävskompress
- Självhäftande bandage
- Behållare för stickande och skärande avfall



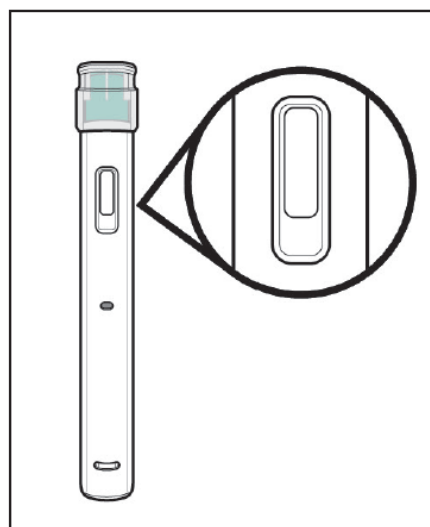
Figur B

2. Inspektera den förfyllda injektionspennan

- Se till att du har rätt läkemedel (Yuflyma) och dos.
- Titta på den förfyllda injektionspennan och se till att den inte är sprucken eller skadad.
- Kontrollera utgångsdatumet på etiketten på den förfyllda injektionspennan.

Använd **inte** den förfyllda injektionspennan om:

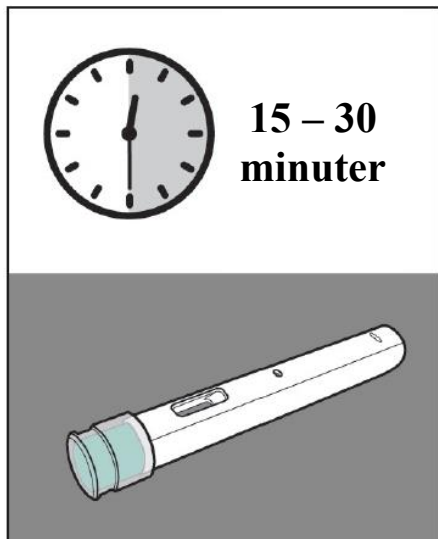
- den är sprucken eller skadad.
- utgångsdatumet har passerats
- den tappats på ett hårt underlag



Figur C

3. Inspektera läkemedlet

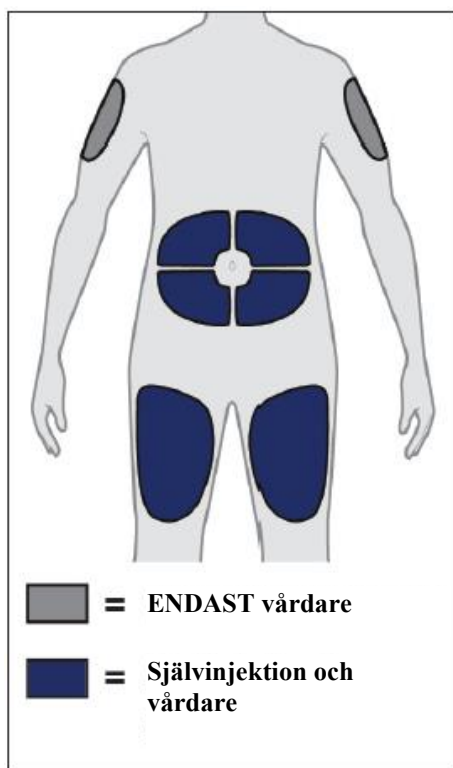
- Titta genom fönstret och se till att vätskan är klar, färglös till svagt brun och fri från partiklar.
- Använd **inte** den förfyllda sprutan om vätskan är missfärgad (gul eller mörkbrun), grumlig eller innehåller partiklar.
 - Du kan se luftbubblor i vätskan. Detta är normalt.



Figur D

4. Vänta 15 till 30 minuter

- a. Låt den förfyllda injektionspennan stå i rumstemperatur i 15 till 30 minuter för att låta den värmas upp.
- Värm **inte** den förfyllda injektionspennan med värmekällor såsom varmt vatten eller en mikrovågsugn.



Figur E

5. Välj ett lämpligt injektionsställe

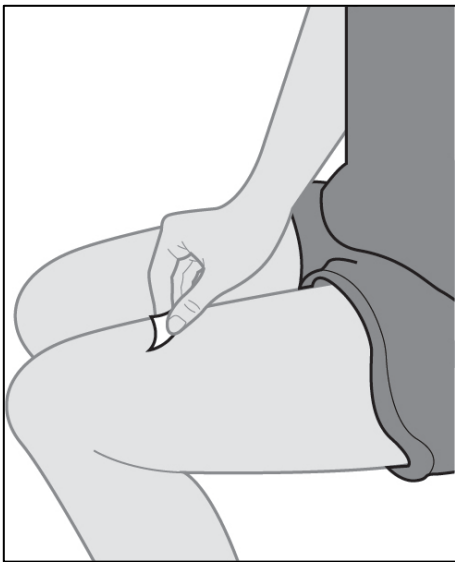
- a. Du kan injicera i:
 - framsidan av låren.
 - buken, förutom 5 cm (2 tum) runt naveln.
 - det yttre området av överarmen (ENDAST om du är vårdare).
- Injicera **inte** i hud som är inom 5 cm (2 tum) från naveln eller som är röd, hård, öm, skadad, har blåmärken eller ärr.
- Om du har psoriasis, injicera inte direkt i några upphöjda, förtjockade, röda eller fjällande hudfläckar eller hudförändringar.
- Injicera **inte** genom dina kläder.
- b. Roter (byt) injektionsställe varje gång du ger en injektion. Varje nytt injektionsställe ska vara minst 3 cm (1,2 tum) från det injektions ställe som du använde tidigare.



Figur F

6. Tvätta händerna

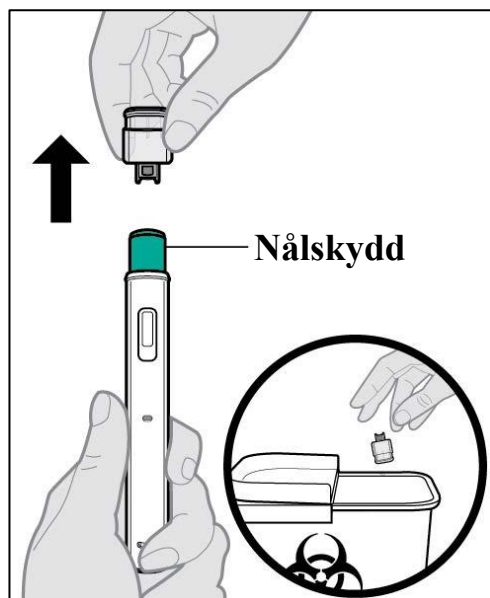
- a.** Tvätta händerna med tvål och vatten och torka dem noggrant.



Figur G

7. Rengör injektionsstället

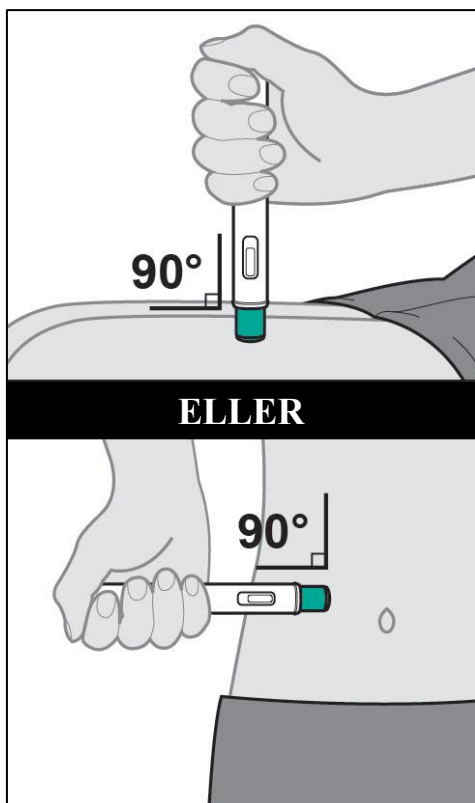
- a.** Rengör injektionsstället med en spritsudd med en cirkelformad rörelse
 - b.** Låt huden torka innan du ger injektionen.
- **Blås inte** på eller vidrör injektionsstället igen innan injektionen ges.



Figur H

8. Ta bort locket

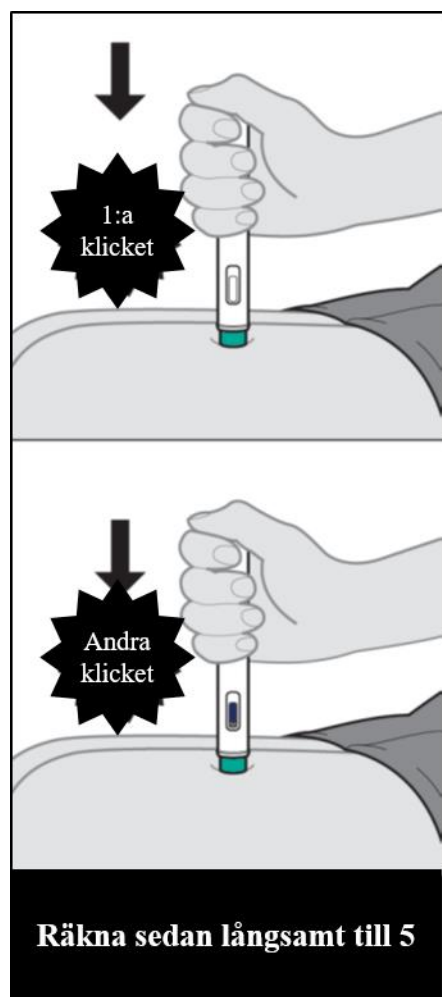
- a. Håll den förfyllda injektionspennan i pennkroppen med locket uppåt med en hand. Dra försiktigt locket rakt av med den andra handen.
- **Ta inte** bort locket förrän du är redo att ge injektionen.
 - Vidrör **inte** nålen eller nålskyddet. Att göra detta kan leda till nålsticksskador.
 - Sätt **inte** tillbaka locket på den förfyllda injektionspennan. Kassera locket omedelbart i behållaren för stickande och skärande avfall.
 - Det är normalt att se en droppe vätska på toppen av nålen



Figur I

9. Placera den förfyllda injektionspennan på injektionsstället

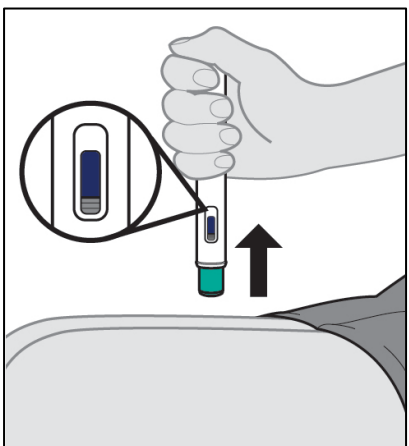
- a. Håll den förfyllda injektionspennan så att du kan se fönstret.
- b. Utan att nypa eller sträcka huden, placera den förfyllda injektionspennan över injektionsstället i 90 graders vinkel.



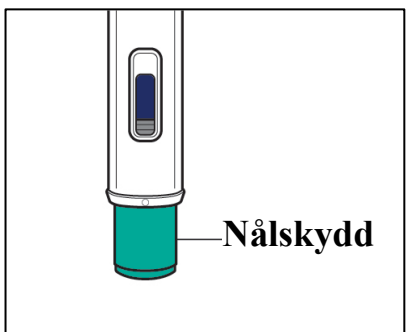
Figur J

10. Ge injektionen

- a. Tryck den förfyllda injektionspennan **stadigt** mot huden. När injektionen startar hör du det första höga ”klicket” och den blå kolven kommer att börja fylla fönstret.
 - b. Fortsätt hålla den förfyllda injektionspennan stadigt mot huden och lyssna efter det andra höga ”klicket”.
 - c. När du hör det andra höga ”klicket” fortsätter du att hålla den förfyllda injektionspennan mot huden och räknar långsamt till 5 för att säkerställa att du injicerar hela dosen.
- Ändra **inte** den förfyllda injektionspennans läge efter att injektionen har påbörjats.



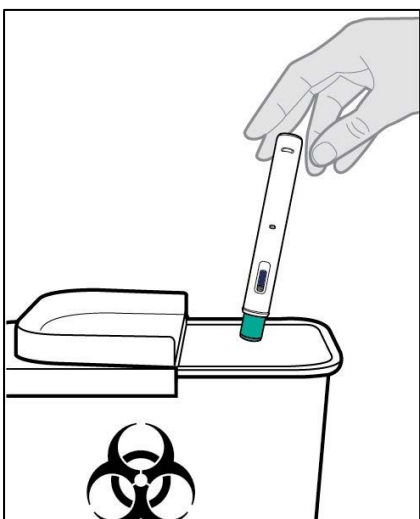
Figur K



Figur L

11. Ta bort den förfyllda injektionspennan från injektionsstället och sköt om injektionsstället

- Titta på den förfyllda injektionspennan och se till att den blå kolven med den grå toppen fyller fönstret helt.
 - Ta bort den förfyllda injektionspennan från huden.
- Efter att den förfyllda injektionspennan tagits bort från injektionsstället kommer nålen automatiskt att täckas. **Sätt inte** tillbaka locket på injektionspennan.
 - Om fönstret inte har blivit helt blått eller om läkemedlet fortfarande injiceras, betyder det att du inte har fått en full dos. Ring din vårdgivare omedelbart.
 - Sköt om injektionsstället genom att försiktigt trycka, inte gnugga, en bomullstuss eller gasvävskompress på stället och applicera ett självhäftande bandage, vid behov. Viss blödning kan uppstå.
 - Återanvänd **inte** den förfyllda injektionspennan.
 - Gnid **inte** injektionsstället.



Figur M

12. Kassera den förfyllda injektionspennan

- Kasta den använda förfyllda injektionspennan i en speciell behållare för stickande och skärande avfall enligt anvisningar från din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.
 - Spritsudd och förpackningen kan slängas i hushållsavfallet.
- Förvara alltid den förfyllda injektionspennan och den speciella behållaren för stickande och skärande avfall utom syn- och räckhåll för barn.

Bipacksedel: Information till patienten

Yuflyma 80 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 också att ge dig ett **patientkort**. Kortet innehåller viktig säkerhetsinformation, som du behöver känna till innan du börjar använda Yuflyma och under hela din behandling. Ha detta **patientkort** med dig under din behandling och under fyra månader efter din sista injektion med Yuflyma.
- 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 Yuflyma är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Yuflyma
3. Hur du använder Yuflyma
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Yuflyma ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

1. Vad Yuflyma är och vad det används för

Yuflyma innehåller den aktiva substansen adalimumab, ett läkemedel som verkar på kroppens immunsystem (immunförsvaret).

Yuflyma är avsett för behandling av följande inflammatoriska sjukdomar:

- Reumatoid artrit
- Plackpsoriasis
- Hidradenitis suppurativa
- Crohns sjukdom
- Ulcerös kolit
- Icke-infektiös uveit

Den aktiva substansen i Yuflyma, adalimumab, är en human monoklonal antikropp. Monoklonala antikroppar är proteiner som binder till ett specifikt mål i kroppen.

Målet för adalimumab är ett protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNF α), som är involverat i immunsystemet (immunförsvaret) och som finns i förhöjda halter vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan. Genom att binda till TNF α minskar Yuflyma inflammationsprocessen vid dessa sjukdomar.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Yuflyma används för att behandla måttlig till svår reumatoid artrit hos vuxna. Du kan först få andra sjukdomsmodifierande läkemedel, t.ex. metotrexat. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

Yuflyma kan också användas för att behandla svår, aktiv och tilltagande reumatoid artrit hos patienter som inte har fått någon tidigare metotrexatbehandling.

Yuflyma kan bromsa den skada på lederna som orsakas av den inflammatoriska sjukdomen och kan förbättra rörligheten i lederna.

Din läkare kommer att avgöra om Yuflyma ska användas tillsammans med metotrexat eller ensamt.

Plackpsoriasis

Plackpsoriasis är en hudsjukdom som orsakar röda, flagiga, skorpiga fläckar på huden täckta med silvriga fjäll. Plackpsoriasis kan också påverka naglarna och göra så att de smulas sönder, blir förtjockade och lyfter bort från nagelbädden, vilket kan göra ont.

Yuflyma används för att behandla måttlig till svår kronisk plackpsoriasis hos vuxna.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (kallas ibland akne inversa eller varig svettkörtelinflammation) är en kronisk och ofta smärtsam inflammatorisk hudsjukdom. Symtom kan inkludera ömma noder (knölar) och abscesser (varbölder) som kan läcka var. Det drabbar oftast specifika områden av huden, t.ex. under bröstet, armhålor, insidan av låren, ljumsken och skinkorna. Ärrbildning kan också förekomma i drabbade områden.

Yuflyma används för att behandla

- måttlig till svår hidradenitis suppurativa hos vuxna och
- måttlig till svår hidradenitis suppurativa hos ungdomar i åldern 12 till 17 år.

Yuflyma kan minska antalet knölar och abscesser som orsakas av sjukdomen och smärtan som ofta förknippas med sjukdomen. Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

Crohns sjukdom

Crohns sjukdom är en inflammatorisk sjukdom i mag-tarmkanalen. Yuflyma används för att behandla

- måttlig till svår Crohns sjukdom hos vuxna och
- måttlig till svår Crohns sjukdom hos barn och ungdomar i åldern 6 till 17 år.

Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

Ulcerös kolit

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen.

Yuflyma används för att behandla

- måttlig till svår ulcerös kolit hos vuxna och
- måttlig till svår ulcerös kolit hos barn och ungdomar 6 – 17 år.

Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

Icke-infektiös uveit

Icke-infektiös uveit är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat. Yuflyma används för att behandla

- vuxna med icke-infektiös uveit med inflammation som påverkar ögats bakre del
- barn med kronisk icke-infektiös uveit från 2 års ålder med inflammation som påverkar ögats framsida.

Denna inflammation kan leda till en synnedsättning och/eller närvaro av flytande fläckar i ögat (svarta prickar eller tunna linjer som rör sig över synfältet). Yuflyma verkar genom att minska denna inflammation.

Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

2. Vad du behöver veta innan du använder Yuflyma

Använd inte Yuflyma:

- Om du är allergisk mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du har aktiv tuberkulos eller andra allvarliga infektioner (se ”Varningar och försiktighet”). Det är viktigt att du berättar för din läkare om du har symtom på infektioner, till exempel feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem.
- Om du har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har haft eller har en allvarlig hjärtsjukdom (se ”Varningar och försiktighet”).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Yuflyma.

Allergiska reaktioner

- Om du får allergiska reaktioner med symtom som tryck över bröstet, väsande andning, yrsel, svullnad eller utslag, ska du inte injicera mer Yuflyma. Kontakta din läkare omedelbart, eftersom dessa reaktioner i sällsynta fall kan vara livshotande.

Infektioner

- Om du har en infektion, inklusive långvarig infektion eller en infektion i en del av kroppen (t.ex. bensår), ska du rådfråga din läkare innan du börjar med Yuflyma. Om du är osäker, kontakta din läkare.
- Du kan lättare få infektioner medan du får behandling med Yuflyma. Denna risk kan öka om du har problem med lungorna. Dessa infektioner kan vara allvarliga och omfatta:
 - tuberkulos
 - infektioner orsakade av virus, svamp, parasiter eller bakterier
 - allvarlig infektion i blodet (sepsis)

I sällsynta fall kan dessa infektioner vara livshotande. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du får symtom som feber, sår, trötthetskänsla eller tandproblem. Din läkare kan be dig att sluta använda Yuflyma under en viss tid.

- Tala om för din läkare om du bor eller reser i regioner där svampinfektioner (t.ex. histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos) är mycket vanliga.
- Tala om för din läkare om du har haft infektioner som fortsätter att komma tillbaka eller andra tillstånd som ökar risken för infektioner.
- Om du är över 65 år kan det vara mer troligt att du får infektioner när du tar Yuflyma. Du och din läkare bör vara särskilt uppmärksamma på tecken på infektion medan du behandlas med Yuflyma. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du får symtom på infektioner, såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär.

Tuberkulos

- Det är mycket viktigt att du talar om för din läkare om du någonsin har haft tuberkulos eller om du har varit i nära kontakt med någon som har haft tuberkulos. Om du har aktiv tuberkulos ska du inte använda Yuflyma.
 - Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Yuflyma, kommer din läkare att kontrollera dig för tecken och symtom på tuberkulos innan du börjar med Yuflyma. Detta kommer att omfatta en grundlig medicinsk utvärdering, inklusive din sjukdomshistorik och resultaten av dessa tester ska registreras på ditt **patientkort**.
 - Tuberkulos kan utvecklas under behandlingen, även om du har fått behandling för att förebygga tuberkulos.
 - Om symtom på tuberkulos (t.ex. hosta som inte försvinner, viktninskning, brist på energi, lindrig feber) eller någon annan infektion uppstår under eller efter behandlingen, tala omedelbart med din läkare.

Hepatit B

- Tala om för din läkare om du är bärare av hepatit B-virus (HBV), om du har aktiv HBV eller om du tror att du kan löpa risk att få HBV.
 - Din läkare bör testa dig för HBV. Hos personer som bär på HBV kan Yuflyma göra att viruset blir aktivt igen.
 - I vissa sällsynta fall, särskilt om du tar andra läkemedel som hämmar immunsystemet, kan återaktivering av HBV vara livshotande.

Kirurgi eller tandingrepp

- Om du ska genomgå operation eller tandingrepp, tala om för din läkare att du tar Yuflyma. Din

läkare kan rekommendera att du gör ett tillfälligt avbrott i din behandling med Yuflyma.

Demyeliniserande sjukdom

- Om du har eller utvecklar en demyeliniserande sjukdom (en sjukdom som påverkar det isolerande skiktet runt nerverna, såsom multipel skleros), kommer din läkare att avgöra om du ska få eller fortsätta att få Yuflyma. Tala omedelbart om för din läkare om du upplever symtom som synförändringar, svaghet i armar eller ben, eller domningar eller stickningar i någon del av kroppen.

Vaccinationer

- Vissa vacciner kan orsaka infektioner och ska inte ges under behandling med Yuflyma.
 - Kontrollera med din läkare innan du får några vacciner.
 - Det rekommenderas att barn, om möjligt, ges alla inplanerade vaccinationer för sin ålder innan de påbörjar behandling med Yuflyma.
 - Om du fick Yuflyma medan du var gravid, kan ditt barn löpa större risk att få en sådan infektion i upp till cirka fem månader efter den sista Yuflyma-dosen du fick under graviditeten. Det är viktigt att du berättar för ditt barns läkare och annan sjukvårdspersonal om din användning av Yuflyma under graviditeten, så att de kan avgöra när ditt barn ska få något vaccin.

Hjärtsvikt

- Om du har lindrig hjärtsvikt och behandlas med Yuflyma, måste din hjärtviktsstatus övervakas noggrant av din läkare. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har haft eller har en allvarlig hjärtsjukdom. Om du utvecklar nya eller förvärrade symtom på hjärtsvikt (t.ex. andfäddhet eller svullna fötter) måste du omedelbart kontakta din läkare. Din läkare kommer att avgöra om du ska få Yuflyma.

Feber, blåmärken, blödning eller blekhet

- Hos vissa patienter kan kroppen misslyckas med att producera tillräckligt med blodkroppar som bekämpar infektioner eller hjälper dig att stoppa blödning. Din läkare kan bestämma att avbryta behandlingen. Om du får feber som inte går över, lätt får blåmärken eller blöder mycket lätt eller ser mycket blek ut, kontakta din läkare omedelbart.

Cancer

- I mycket sällsynta fall har vissa typer av cancer förekommit hos barn och vuxna som tar Yuflyma eller andra TNF-blockerare.
 - Personer med allvarligare reumatoid artrit, och som har haft sjukdomen under lång tid, kan ha en högre risk än genomsnittet för att få lymfom (en cancer som påverkar lymfsystemet) och leukemi (en cancer som påverkar blodet och benmärgen).
 - Om du tar Yuflyma kan risken för att få lymfom, leukemi eller andra cancerformer öka. I sällsynta fall har en ovanlig och allvarlig typ av lymfom setts hos patienter som tar Yuflyma. Vissa av dessa patienter behandlades också med azatioprin eller 6-merkaptopurin.
 - Tala om för din läkare om du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin tillsammans med Yuflyma.
 - Fall av icke-melanom hudcancer har observerats hos patienter som tar Yuflyma.
 - Om nya hudförändringar uppstår under eller efter behandlingen eller om befintliga

hudförändringar förändras, tala med din läkare.

- Det har förekommit andra fall av cancer än lymfom hos patienter med en specifik typ av lungsjukdom som kallas kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och som behandlas med en annan TNF-blockerare. Om du har KOL, eller är storrökare, ska du diskutera med din läkare om behandling med en TNF-blockerare är lämplig för dig.

Autoimmun sjukdom

- I sällsynta fall kan behandling med Yuflyma leda till lupusliknande syndrom. Kontakta din läkare om symtom som ihållande oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet uppstår.

Barn och ungdomar

- Vaccinationer: om möjligt ska barn ha fått alla vaccinationer för sin ålder, innan behandling med Yuflyma påbörjas.

Andra läkemedel och Yuflyma

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Du ska inte ta Yuflyma tillsammans med läkemedel som innehåller följande aktiva substanser, på grund av ökad risk för allvarlig infektion:

- anakinra
- abatacept

Yuflyma kan tas tillsammans med:

- metotrexat
- vissa sjukdomsmodifierande antireumatiska medel (till exempel sulfasalazin, hydroxiklorokin, leflunomid och injicerbara guldpreparat)
- steroider eller smärtstillande medel, inklusive icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

Om du har frågor, kontakta din läkare.

Graviditet och amning

- Du bör överväga att använda ett adekvat preventivmedel för att förhindra graviditet och fortsätta att använda det i minst fem månader efter din sista behandling med Yuflyma.
- Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga din läkare om användning av detta läkemedel.
- Yuflyma ska endast användas under graviditet, om det behövs.
- Enligt en graviditetsstudie fanns det ingen högre risk för fosterskador när modern hade fått Yuflyma under graviditeten, jämfört med mödrar med samma sjukdom som inte fick Yuflyma.
- Yuflyma kan användas under amning.
- Om du får Yuflyma under graviditeten, kan ditt barn ha en högre risk för att få en infektion.
- Det är viktigt att du berättar för ditt barns läkare och annan sjukvårdspersonal om din användning av Yuflyma under graviditeten, innan barnet får något vaccin. För mer information om vacciner, se avsnittet "Varningar och försiktighet".

Körförmåga och användning av maskiner

Yuflyma kan ha en liten effekt på din förmåga att köra bil, cykla eller använda maskiner. En känsla av att rummet snurrar och synstörningar kan inträffa efter att du tagit Yuflyma.

Yuflyma innehåller natrium

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

3. Hur du använder Yuflyma

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

De rekommenderade doserna av Yuflyma för varje godkänt användningsområde visas i tabellen nedan. Din läkare kan ordinera en annan styrka av Yuflyma om du behöver en annan dos.

Reumatoid artrit		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar
Vuxna	40 mg varannan vecka	Vid reumatoid artrit, fortsatt använda metotrexat under behandlingen med Yuflyma. Om din läkare beslutar att metotrexat är olämpligt, kan Yuflyma ges ensamt. Om du har reumatoid artrit och inte får metotrexat tillsammans med din Yuflyma-behandling, kan din läkare besluta att ge dig Yuflyma 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Plackpsoriasis		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar
Vuxna	Första dos på 80 mg (en 80 mg injektioner på en dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter den första dosen.	Om du har ett otillräckligt svar kan din läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Hidradenitis suppurativa		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar
Vuxna	Första dos på 160 mg (två 80 mg injektioner på en dag eller en 80 mg injektioner per dag under två dagar i följd), följt av en 80 mg dos (en 80 mg injektioner på en dag) två veckor senare.	Det rekommenderas att du använder en antiseptisk tvättlösning dagligen på de drabbade hudområdena.

	Efter ytterligare två veckor, fortsatt med en dos på 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka enligt ordination av din läkare.	
Ungdomar från 12 till 17 år som väger 30 kg eller mer	Första dos på 80 mg (en 80 mg injektioner på en dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka senare.	Om du har fått tillräckligt bra effekt av Yuflyma 40 mg varannan vecka, kan din läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. Det rekommenderas att du använder en antiseptisk tvättlösning dagligen på de drabbade hudområdena.

Crohns sjukdom		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar
Vuxna, ungdomar och barn från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer	Första dos på 80 mg (en 80 mg injektioner på en dag), följt av 40 mg två veckor senare. Om ett snabbare behandlingssvar krävs, kan läkaren förskriva en första dos på 160 mg (två 80 mg injektioner på en dag eller en 80 mg injektioner per dag under två på varandra följande dagar), följt av 80 mg (en 80 mg injektioner på en dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Din läkare kan öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg	En startdos på 40 mg, följt av 20 mg två veckor senare. Ifall en snabbare förbättring är nödvändig, kan din läkare ge dig en startdos på 80 mg (en 80 mg injektion), följt av 40 mg två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.	Läkare kan öka doseringsfrekvensen till 20 mg varje vecka.

Ulcerös kolit		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar
Vuxna	Första dos på 160 mg (två 80 mg injektioner på en dag eller en 80 mg injektioner per dag under två på varandra följande dagar), följt	Din läkare kan öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

	av 80 mg (en 80 mg injektioner på en dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger mindre än 40 kg	En startdos på 80 mg (en 80 mg -injektioner samma dag), följt av 40 mg (en 40 mg -injektion) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Du bör ska fortsätta ta din vanliga dos Yuflyma med din vanliga dos, även efter att du ha fyllt 18 år.
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer	En startdos på 160 mg (två 80 mg -injektioner samma dag eller en 80 mg -injektioner per dag under två dagar i följd), följt av 80 mg (en 80 mg -injektioner på en dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 80 mg varannan vecka.	Du bör ska fortsätta ta din vanliga dos Yuflyma med din vanliga dos, även efter att du ha fyllt 18 år.

Icke-infektiös uveit		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar
Vuxna	Första dos på 80 mg (en 80 mg injektioner på en dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter den första dosen.	Kortikosteroider eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet kan fortsätta att ges under behandling med Yuflyma. Yuflyma kan också ges ensamt.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger mindre än 30 kg	20 mg varannan vecka	Läkare kan ordinera en startdos på 40 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen 20 mg varannan vecka. Yuflyma rekommenderas att användas tillsammans med metotrexat.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger minst 30 kg	40 mg varannan vecka	Din läkare kan förskriva en första dos på 80 mg som ska ges en vecka före starten av den vanliga dosen om 40 mg varannan vecka. Yuflyma rekommenderas för användning i kombination med metotrexat.

Administreringssätt och administreringsväg

Yuflyma administreras genom injektion under huden (subkutan injektion).

Detaljerade instruktioner om hur du ger injektionen med Yuflyma finns i avsnitt 7 ”Bruksanvisning”.

Om du använt för stor mängd av Yuflyma

Om du av misstag råkar injicera Yuflyma oftare än din läkare har ordinerat, kontakta läkare eller apotekspersonal och tala om för dem att du har tagit för mycket. Ta alltid med dig läkemedlets ytterkartong, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Yuflyma

Om du glömmet att ge dig själv/ditt barn en injektion, ska du injicera denna dos av Yuflyma så snart du kommer ihåg det. Ta sedan din nästa dos som vanligt, precis som du skulle ha gjort på din ursprungligen schemalagda dag.

Om du slutar att använda Yuflyma

Beslutet att sluta använda Yuflyma ska diskuteras med din läkare. Dina symtom kan återkomma om du slutar att använda Yuflyma.

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

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. De flesta biverkningar är lindriga till måttliga. Vissa kan dock vara allvarliga och kräva behandling. Biverkningar kan förekomma upp till minst 4 månader efter den sista injektionen med Yuflyma.

Tala omedelbart om för din läkare om du märker något av följande

- svåra utslag, nässelutslag eller andra tecken på allergisk reaktion
- svullnad i ansikte, händer, fötter
- svårigheter att andas eller svälja
- andfäddhet vid fysisk aktivitet eller när du ligger ner, eller svullna fötter

Tala med din läkare så snart som möjligt, om du märker något av följande

- tecken på infektion såsom feber, illamående, sår, tandproblem, sveda när du kissar
- svaghets- eller trötthetskänsla
- hosta
- pirningar
- domningar
- dubbelseende
- svaghet i armar och/eller ben
- en bula eller öppet sår som inte läker
- tecken och symtom som tyder på blodsjukdomar såsom ihållande feber, blåmärken, blödning, blekhet

Symtomen som beskrivs ovan kan vara tecken på de biverkningar som anges nedan och som har observerats med Yuflyma.

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

- reaktioner vid injektionsstället (inklusive smärta, svullnad, rodnad eller klåda)

- luftvägsinfektioner (inklusive förkylning, rinnande näsa, bihåleinfektion, lunginflammation)
- huvudvärk
- buksmärta
- illamående och kräkningar
- utslag
- muskuloskeletal smärta

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

- allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning och influensa)
- tarminfektioner (inklusive gastroenterit)
- hudinfektioner (inklusive cellulit och bältros)
- öroninfektioner
- infektioner i munnen (inklusive tandinfektioner och munsår)
- infektioner i fortplantningsorganen
- urinvägsinfektion
- svampinfektioner
- ledinfektioner
- godartade tumörer
- hudcancer
- allergiska reaktioner (inklusive säsongsbunden allergi)
- uttorkning
- humörsvängningar (inklusive depression)
- ångest
- sömnsvårigheter
- känselstörningar som pirningar, stickningar eller domningar
- migrän
- nervrotskompression (inklusive smärta i nedre delen av ryggen och bensmärta)
- synstörningar
- ögoninflammation
- inflammation i ögonlocket och ögonsvullnad
- yrsel eller känsla av att allt snurrar (vertigo)
- känsla av att hjärtat slår snabbt
- högt blodtryck
- rodnad
- hematom (blodansamling utanför blodkärlen)
- hosta
- astma
- andnöd
- blödning i mag-tarmkanalen
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppsvälldhet, halsbränna)
- refluxsjukdom (bakåtlöpe av magsaft upp i matstrupen)
- sicca-syndrom (inklusive torra ögon och torr mun)
- klåda
- kliande utslag
- blåmärken
- inflammation i huden (såsom eksem)
- finger- och tånaglar som går sönder
- ökad svettning
- håravfall

- nytillkommen eller förvärrad psoriasis
- muskelkramper
- blod i urinen
- njurproblem
- bröstsmärta
- ödem (svullnad)
- feber
- minskning i antalet trombocyter (blodplättar) i blodet, vilket ökar risken för blödningar eller blåmärken
- försämrad läkning

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

- opportunistiska infektioner (vilket inkluderar tuberkulos och andra infektioner som uppstår när försvaret mot sjukdomar är nedsatt)
- neurologiska infektioner (inklusive virusorsakad hjärnhinneinflammation)
- ögoninfektioner
- bakteriella infektioner
- divertikulit (inflammation och infektion i tjocktarmen)
- cancer
- cancer som påverkar lymfsystemet
- melanom (hudcancer)
- immunsjukdomar som kan påverka lungorna, huden och lymfkörtlarna (uppträder oftast som sarkoidos)
- vaskulit (inflammation i blodkärl)
- tremor (skakningar)
- neuropati (nervsjukdom)
- stroke
- hörselnedsättning, surrande ljud i öronen
- känsla av att hjärtat slår oregelbundet, t.ex. överhoppade slag
- hjärtproblem som kan orsaka andfäddhet eller svullna vrister
- hjärtattack
- en säck i väggen på en större artär, inflammation och blodpropp i en ven, blockering av ett blodkärl
- lungsjukdomar som orsakar andfäddhet (inklusive inflammation)
- lungemboli (blockering i en lungartär)
- pleurautgjutning (onormal ansamling av vätska i utrymmet mellan lungsäcken och lungan)
- inflammation i bukspottkörteln som orsakar svår smärta i buken och ryggen
- svårighet att svälja
- ansiktsödem (svullnad i ansiktet)
- gallblåseinflammation, gallstenar
- fettlever
- nattliga svettningar
- ärr
- onormal muskelnedbrytning
- systemisk lupus erythematosus (inklusive inflammation i hud, hjärta, lungor, leder och andra organsystem)
- sömnavbrott
- impotens
- inflammationer

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

- leukemi (cancer som påverkar blodet och benmärgen)
- allvarlig allergisk reaktion med chock
- multipel skleros
- nervsjukdomar (såsom ögonnervsinflammation och Guillain-Barrés syndrom som kan orsaka muskelsvaghet, onormala känselupplevelser, pinnningar i armar och överkropp)
- hjärtat slutar pumpa
- lungfibros (ärrbildning i lungan)
- tarmperforation (hål i tarmen)
- hepatit (inflammation i levern)
- återaktivering av hepatit B
- autoimmun hepatit (inflammation i levern orsakad av kroppens eget immunsystem)
- kutan vaskulit (inflammation i hudens blodkärl)
- Stevens-Johnsons syndrom (tidiga symtom inkluderar sjukdomskänsla, feber, huvudvärk och utslag)
- ansiktsödem (svullnad i ansiktet) i samband med allergiska reaktioner
- erythema multiforme (inflammatoriska hudutslag)
- lupusliknande syndrom
- angioödem (lokal svullnad av huden)
- lichenoid hudreaktion (kliande rödlila hudutslag)

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- hepatosplenärt T-cellslymfom (en sällsynt form av blodcancer som ofta är dödlig)
- Merkelcellskarcinom (en typ av hudcancer)
- Kaposi sarkom, en sällsynt cancerform relaterad till infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom uppträder oftast som lila förändringar på huden.
- leversvikt
- försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (kännetecknas av hudutslag åtföljt av muskelsvaghet)
- Viktökning (för de flesta patienter var viktökningen liten)

Vissa biverkningar som observerats med Yuflyma kanske inte har några symtom och kan endast upptäckas genom blodprover. Dessa omfattar:

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

- låga halter av vita blodkroppar i blodet
- låga halter av röda blodkroppar i blodet
- ökade blodfetter
- förhöjda halter av leverenzymmer i blodet

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

- höga halter av vita blodkroppar i blodet
- låga halter av blodplättar i blodet
- ökad mängd urinsyra i blodet
- onormala blodvärden för natrium

- låga kalciumhalter i blodet
- låga fosfathalter i blodet
- högt blodsocker
- höga halter av laktatdehydrogenas i blodet
- autoantikroppar i blodet
- låg kaliumhalt i blodet

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

- förhöjda halter av bilirubin i blodet (blodprov av levern)

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

- låga halter av vita blodkroppar, röda blodkroppar och trombocyter i blodet

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella 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 Yuflyma ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten/kartongen efter EXP.

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

Förvara den förfyllda sprutan [med nålskydd](#) i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Alternativ förvaring:

När det behövs (till exempel när du reser) kan en enstaka förfylld Yuflyma-spruta [med nålskydd](#) förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 31 dagar – se till att skydda den från ljus. När sprutan tagits ut ur kylskåpet för förvaring i rumstemperatur **måste den användas inom 31 dagar eller kasseras**, även om den sätts tillbaka i kylskåpet.

Du ska anteckna datumet då sprutan tas ut ur kylskåpet för första gången och datumet efter vilket den ska kasseras.

Läkemedlet ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är adalimumab.

Övriga innehållsämnen är ättiksyra, natriumacetattrihydrat, glycin, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Yuflyma 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta med nålskydd tillhandahålls som en steril lösning med 80 mg adalimumab upplöst i 0,8 ml lösning.

Yuflyma förfylld spruta är en glasspruta som innehåller en lösning av adalimumab. Förpackningen med 1 förfylld spruta levereras med 2 spritsuddar (1 reserv).

Yuflyma förfylld spruta är en glasspruta med nålskydd som innehåller en lösning av adalimumab. Förpackningen med 1 förfylld spruta med nålskydd levereras med 2 spritsuddar (1 reserv).

Yuflyma kan finnas som förfylld spruta och/eller förfylld injektionspenna.

Innehavare av godkännande för försäljning

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungern

Tillverkare

Nuvisan France SARL
2400 Route des Colles
06410 Biot
Frankrike

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Tyskland

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Tyskland

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spanien

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tälr.: +36 1 231 0493

Denna bipacksedel ändrades senast .

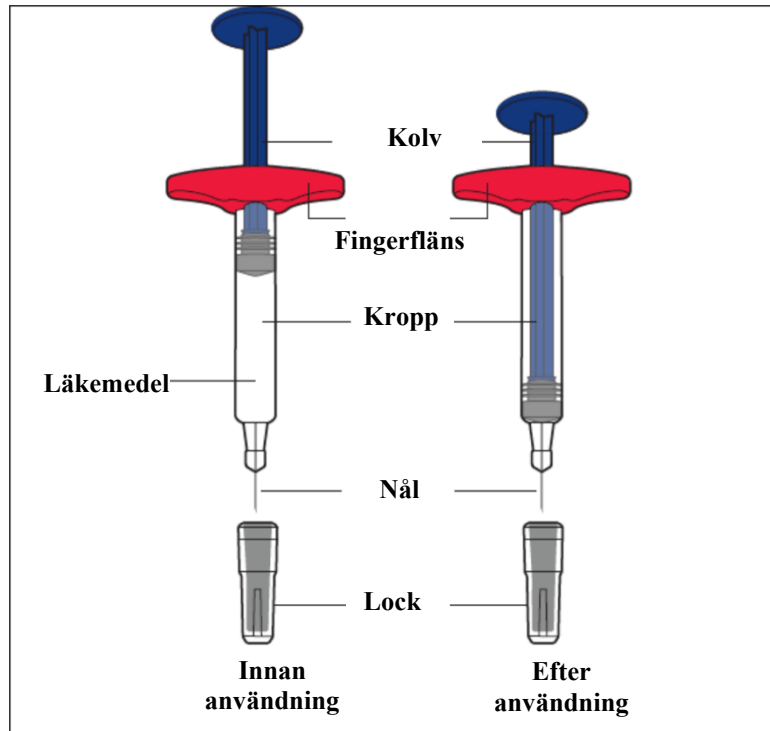
Övriga informationskällor

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

7. Bruksanvisning

- Följande instruktioner förklarar hur du ger dig själv en subkutan injektion av Yuflyma med den förfyllda sprutan. Läs först alla instruktioner noggrant och följ dem sedan steg för steg.
- Du kommer att instrueras av din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om tekniken för självinjektion.
- Försök **inte** att ge dig själv injektionen förrän du är säker på att du förstår hur du förbereder och ger injektionen.
- Efter korrekt träning kan injektionen ges av dig själv eller av en annan person, till exempel en familjemedlem eller vän.
- Använd endast varje förfylld spruta för en injektion.

Yuflyma förfylld spruta



Figur A

Använd inte den förfyllda sprutan om:

- den är sprucken eller skadad.
- utgångsdatumet har passerats
- den tappats på ett hårt underlag

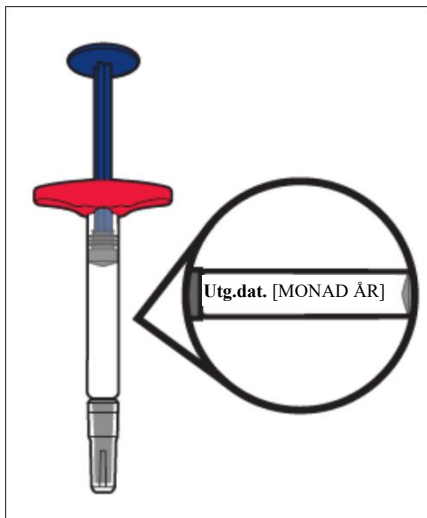
Ta inte av nålskyddet förrän precis före injektionen. Förvara Yuflyma utom syn- och räckhåll för barn.

1. Samla ihop tillbehören för injektionen

- Förbered en ren, plan yta, t.ex. ett bord eller en bänkskiva, i ett väl upplyst område.
- Ta ut 1 förfylld spruta ur kartongen som du förvarar i ditt kylskåp.
 - Håll i den förfyllda sprutans kropp när du tar ut den ur kartongen. Vidrör inte kolven.
- Se till att du har följande tillbehör:
 - Förfylld spruta
 - Spritsudd

Ingår inte i kartongen:

- Bomullstuss eller gasvävskompress
- Självhäftande bandage
- Behållare för stickande och skärande avfall



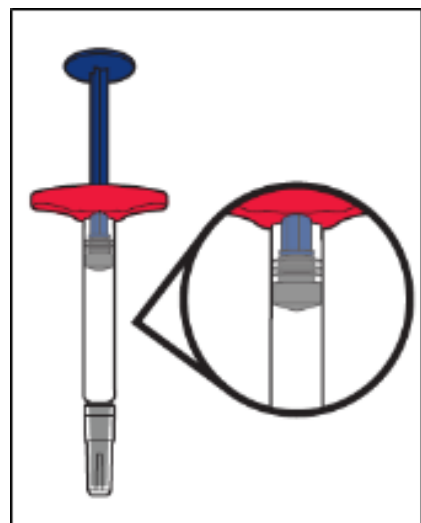
Figur B

2. Inspektera den förfyllda sprutan

- a. Se till att du har rätt läkemedel (Yuflyma) och dos.
- b. Titta på den förfyllda sprutan och se till att den inte är sprucken eller skadad.
- c. Kontrollera utgångsdatumet på etiketten på den förfyllda sprutan.

Använd **inte** den förfyllda sprutan om:

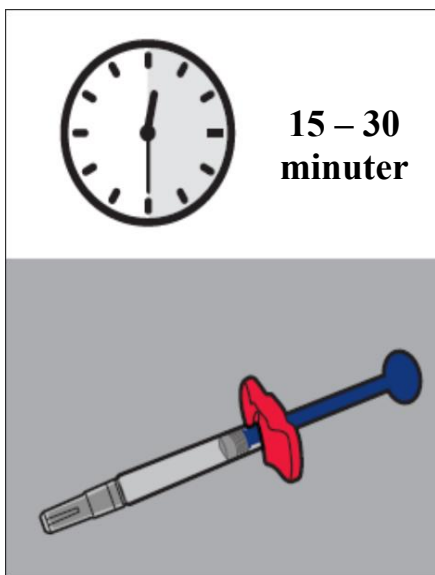
- den är sprucken eller skadad.
- utgångsdatumet har passerats
- den tappats på ett hårt underlag



Figur C

3. Inspektera läkemedlet

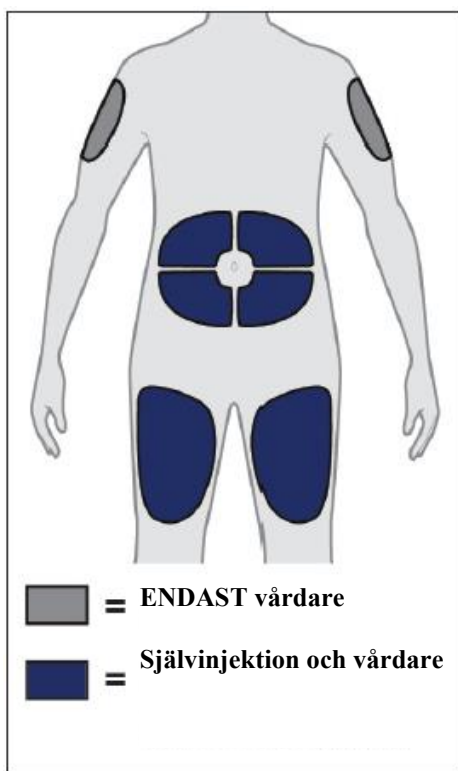
- a. Titta på läkemedlet och kontrollera att vätskan är klar, färglös till svagt brun och fri från partiklar.
- Använd **inte** den förfyllda sprutan om vätskan är missfärgad (gul eller mörkbrun), grumlig eller innehåller partiklar.
 - Du kan se luftbubblor i vätskan. Detta är normalt.



Figur D

4. Vänta 15 till 30 minuter

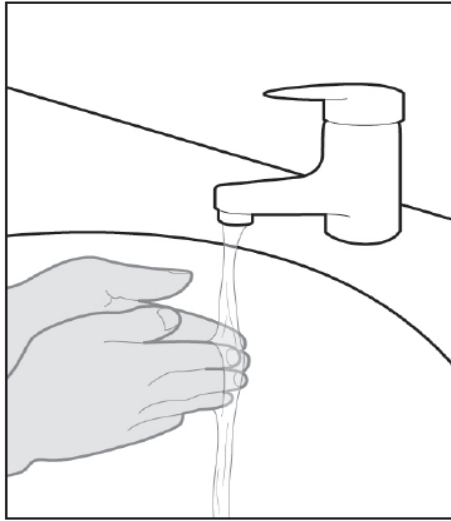
- a. Låt den förfyllda sprutan stå i rumstemperatur i 15 till 30 minuter så att den hinner värmas upp.
 - Värm **inte** den förfyllda sprutan med värmekällor såsom varmt vatten eller en mikrovågsugn.



Figur E

5. Välj ett lämpligt injektionsställe

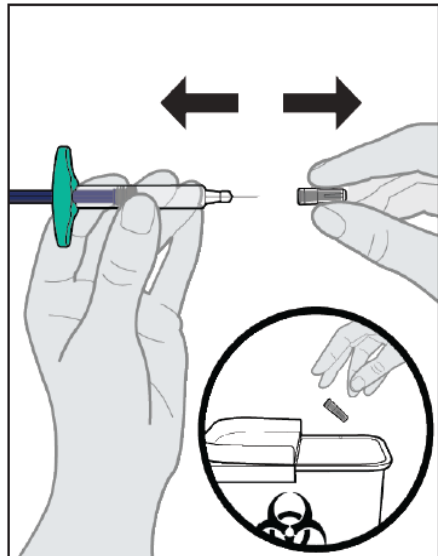
- a. Du kan injicera i:
 - framsidan av låren.
 - buken, förutom 5 cm (2 tum) runt naveln.
 - det yttre området av överarmen (ENDAST om du vårdare).
 - Injicera **inte** i hud som ligger inom 5 cm (2 tum) från naveln eller i hud som är röd, hård, öm, skadad, har blåmärken eller ärr.
 - Om du har psoriasis, injicera **inte** direkt i några upphöjda, tjocka, röda eller fjällande hudfläckar eller hud.
 - Injicera **inte** genom dina kläder.
- b. Roter (byt) injektionsställe varje gång du ger en injektion. Varje nytt injektionsställe ska vara minst 3 cm (1,2 tum) från det injektionsställe du använde tidigare.



Figur F

6. Tvätta händerna

- a. Tvätta händerna med tvål och vatten och torka dem noggrant.

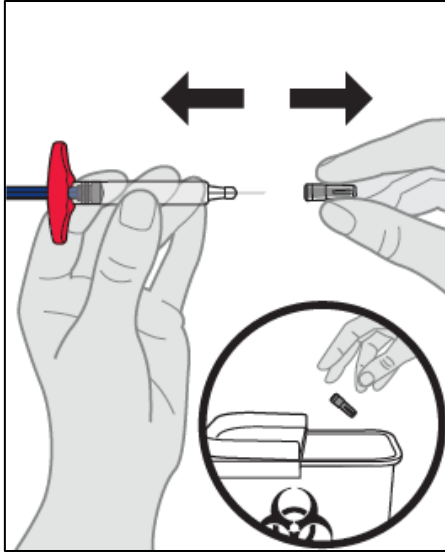


Figur G

7. Rengör injektionsstället

- a. Rengör injektionsstället med en spritsudd med en cirkelformad rörelse
- b. Låt huden torka innan du ger injektionen.

- Blås **inte** på eller vidrör injektionsstället igen innan injektionen ges.

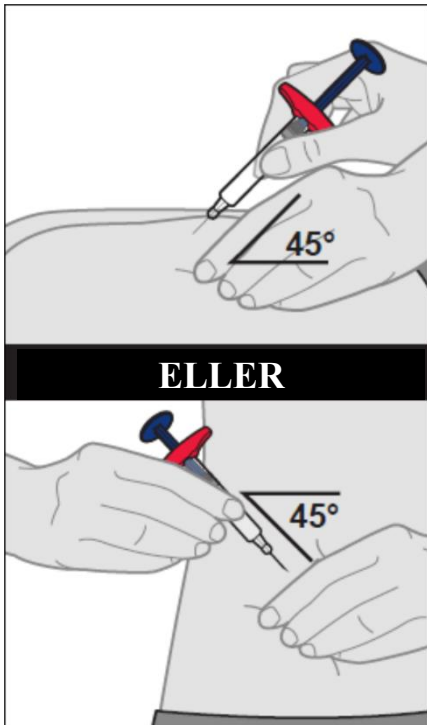


Figur H

8. Ta bort locket

a. Ta bort locket genom att hålla i den förfyllda sprutans kropp med en hand. Dra försiktigt locket rakt av med den andra handen.

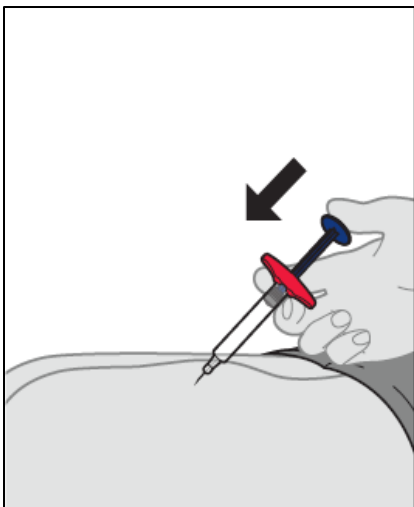
- **Ta inte** bort locket förrän du är redo att ge injektionen
- Rör **inte** nålen. Det kan leda till nålsticksskador.
- Sätt **inte** tillbaka locket på den förfyllda sprutan. Kasta omedelbart locket i behållaren för stickande och skärande avfall.



Figur I

9. För in den förfyllda sprutan på injektionsstället

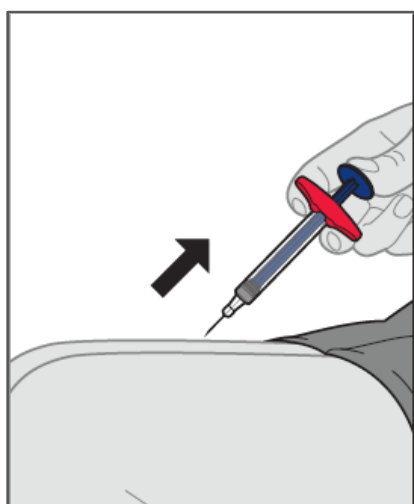
- a. Nyp försiktigt tag i ett hudveck vid injektionsstället med en hand.
- b. Håll den förfyllda sprutan i dess kropp och för in nålen helt i hudvecket, med en vinkel på 45 grader, med en snabb och ”pilkastningsliknande” rörelse.



Figur J

10. Ge injektionen

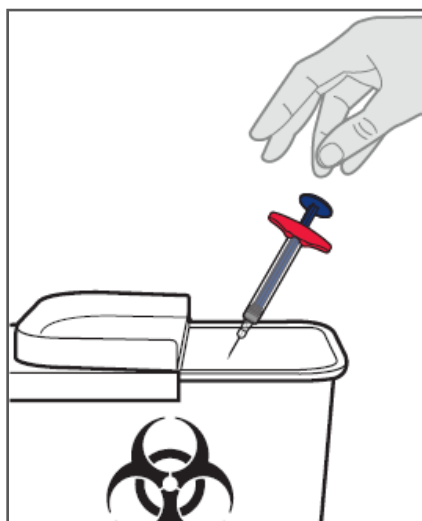
- a. När nålen har förts in, släpper du det nypta hudveck.
 - b. Tryck långsamt in kolven hela vägen tills all vätska har injicerats och sprutan är tom.
- Ändra **inte** den förfyllda sprutans läge efter att injektionen har påbörjats.



Figur K

11. Ta bort den förfyllda sprutan från injektionsstället och sköt om injektionsstället

- a. När den förfyllda sprutan är tom, ta bort den förfyllda sprutan från huden med samma vinkel som den fördes in med.
 - b. Sköt om injektionsstället genom att försiktigt trycka, inte gnida, en bomullstuss eller gasvävskompress på platsen och applicera vid behov ett självhäftande förband. Viss blödning kan uppstå.
- Återanvänd **inte** den förfyllda sprutan.
 - Vidrör **inte** nålen.
 - Gnid **inte** på injektionsstället.



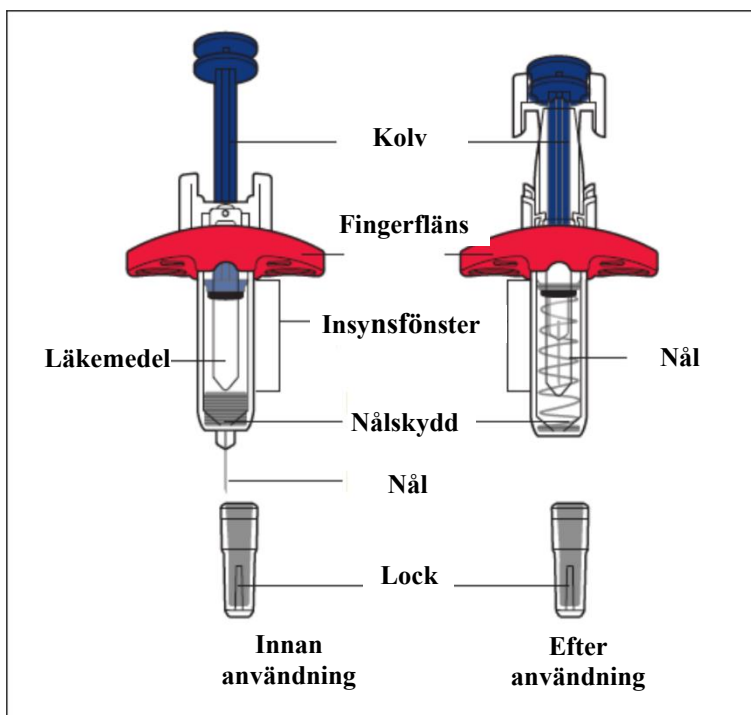
Figur L

12. Kassera den förfyllda sprutan

• Sätt **inte** på locket på den förfyllda sprutan igen.

- a. Kassera den använda förfyllda sprutan i en särskild behållare för stickande och skärande föremål enligt instruktioner från din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.
 - b. Spritsudden och förpackningen kan slängas i hushållsavfall.
- Förvara alltid den förfyllda sprutan och avfallsbehållaren för speciella vassa föremål utom syn- och räckhåll för barn.

Yuflyma förfylld spruta med nålskydd



Figur A

Använd inte den förfyllda sprutan om:

- den är sprucken eller skadad.
- utgångsdatumet har passerats
- den tappats på ett hårt underlag

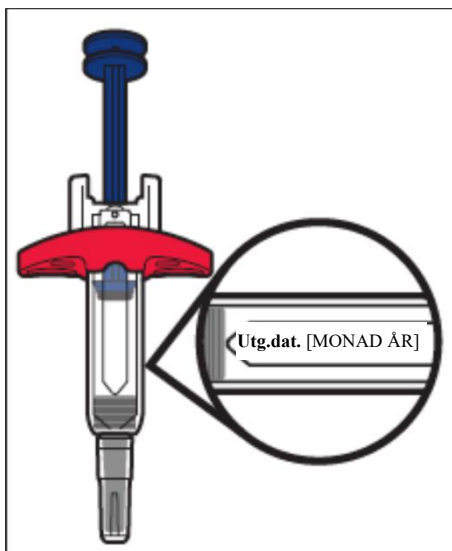
Ta inte av nålskyddet förrän precis före injektionen. Förvara Yuflyma utom syn- och räckhåll för barn.

1. Samla ihop tillbehören för injektionen

- Förbered en ren, plan yta, t.ex. ett bord eller en bänkskiva, i ett väl upplyst område.
- Ta ut 1 förfylld spruta ur kartongen som du förvarar i ditt kylskåp.
 - Håll i den förfyllda sprutans kropp när du tar ut den ur kartongen. Vidrör inte kolven.
- Se till att du har följande tillbehör:
 - Förfylld spruta
 - Spritsudd

Ingår inte i kartongen:

- Bomullstuss eller gasvävskompress
- Självhäftande bandage
- Behållare för stickande och skärande avfall



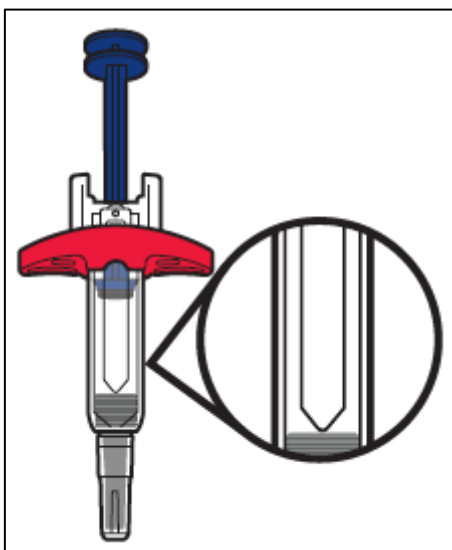
Figur B

2. Inspektera den förfyllda sprutan

- a. Se till att du har rätt läkemedel (Yuflyma) och Dosering
- b. Titta på den förfyllda sprutan och se till att den inte sprucken eller skadad.
- c. Kontrollera utgångsdatumet på etiketten på den förfyllda sprutan.

Använd **inte** den förfyllda sprutan om:

- den är sprucken eller skadad.
- utgångsdatumet har passerats
- den tappats på ett hårt underlag



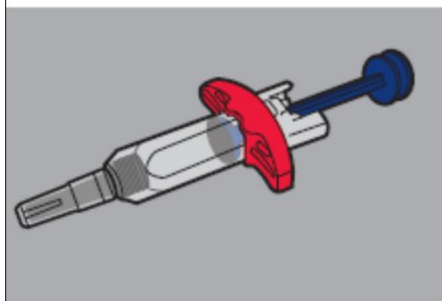
Figur C

3. Inspektera läkemedlet

- a. Titta på läkemedlet och kontrollera att vätskan är klar, färglös till svagt brun och fri från partiklar.
- Använd **inte** den förfyllda sprutan om vätskan är missfärgad (gul eller mörkbrun), grumlig eller innehåller partiklar.
 - Du kan se luftbubblor i vätskan. Detta är normalt.



15 – 30
minuter

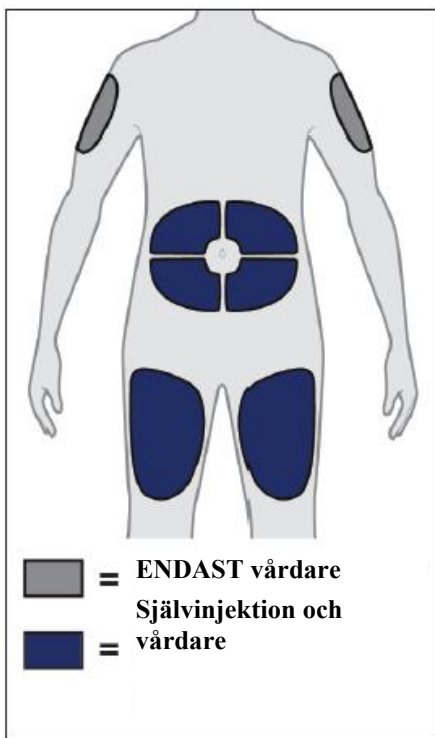


Figur D

4. Vänta 15 till 30 minuter

- a. Låt den förfyllda sprutan stå i rumstemperatur i 15 till 30 minuter för att låta den värmas upp.

Värm **inte** den förfyllda sprutan med värmekällor såsom varmt vatten eller en mikrovågsugn.



Figur E

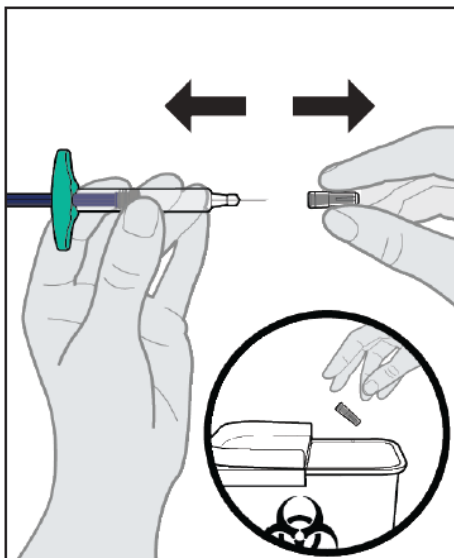
5. Välj ett lämpligt injektionsställe

- a. Du kan injicera i:

- framsidan av låren.
- buken, förutom 5 cm (2 tum) runt naveln.
- det yttre området av överarmen (ENDAST om du vårdare).

- **Injicera inte** i hud som ligger inom 5 cm (2 tum) från din navel eller i hud som är röd, hård, öm, skadad, har blåmärken eller ärrbildning.
- Om du har psoriasis, injicera **inte** direkt i några upphöjda, förtjockade, röda eller fjällande hudfläckar eller lesioner på din Hud
- Injicera **inte** genom dina kläder.

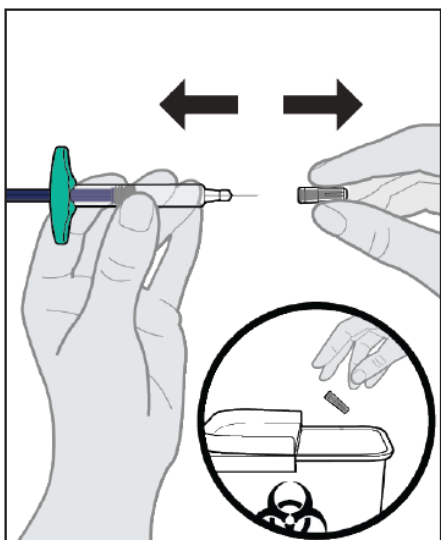
- b. Roter (byt) injektionsställe varje gång du ger en injektion. Varje nytt injektionsställe ska vara minst 3 cm (1,2 tum) bort från det injektionsställe du använde tidigare.



Figur F

6. Tvätta händerna

- a.** Tvätta händerna med tvål och vatten och torka dem noggrant.

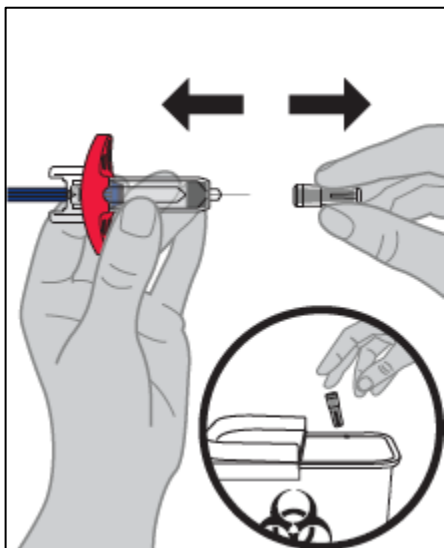


Figur G

7. Rengör injektionsstället

- a.** Rengör injektionsstället med en spritsudd med en cirkelformad rörelse
- b.** Låt huden torka innan du ger injektionen.

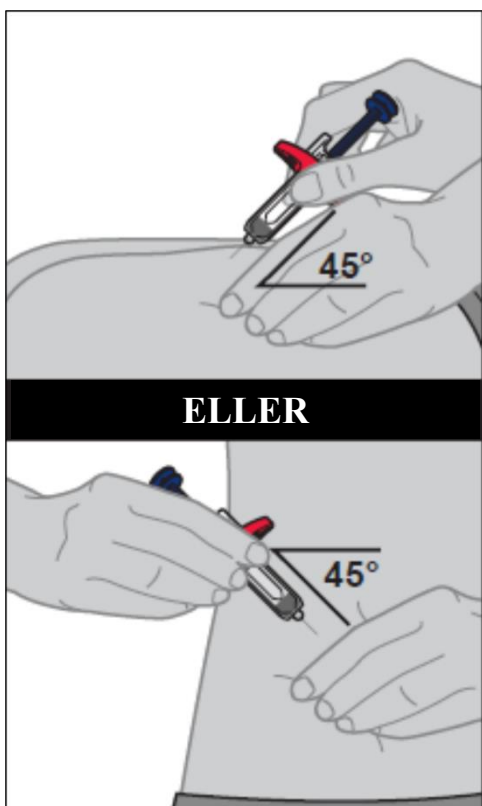
• **Blås inte** på eller vidrör injektionsstället igen innan injektionen ges.



Figur H

8. Ta bort locket

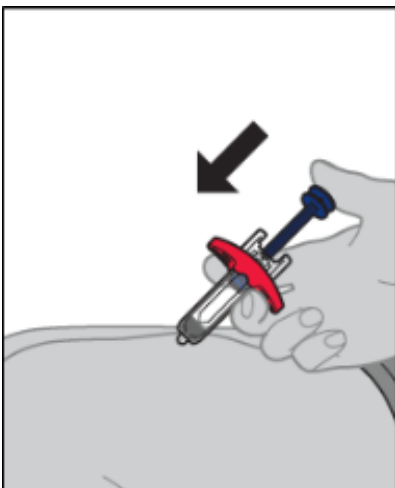
- a. Ta av locket genom att hålla i den förfyllda sprutans kropp med en hand. Dra försiktigt locket rakt av med den andra handen.
- Ta **inte** bort locket förrän du är redo att ge injektionen
 - Rör **inte** nålen. Det kan leda till nålsticksskador.
 - Sätt **inte** tillbaka locket på den förfyllda sprutan. Kasta omedelbart locket i behållaren för stickande och skärande avfall.



Figur I

9. För in den förfyllda sprutan på injektions stället

- a. Nyp försiktigt tag i ett hudveck vid injektionsstället med en hand.
- b. Håll den förfyllda sprutan i dess kropp och för in nålen helt i hudveck, i 45 graders, vinkel med en snabb och "pilkastnings-liknande" rörelse.

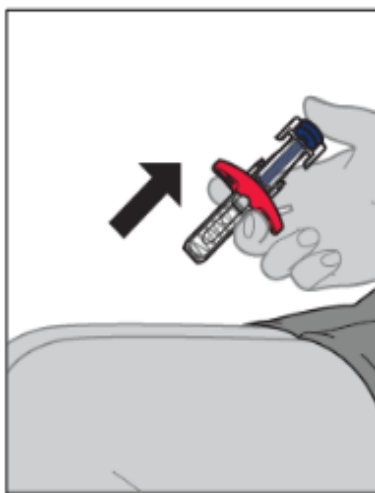


Figur J

10. Ge injektionen

- a. När nålen har förts in, släpper du det nypta hudvecket.
- b. Tryck långsamt in kolven hela vägen tills all vätska har injicerats och sprutan är tom.

- Ändra **inte** den förfyllda sprutans läge efter att injektionen har påbörjats.

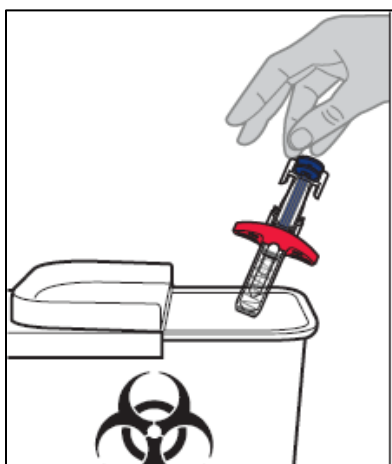


Figur K

11. Ta bort den förfyllda sprutan från injektionsstället och sköt om injektionsstället

- a. När den förfyllda sprutan är tom, lyft långsamt tummen från kolven tills nålen är helt täckt av nålskyddet.
- b. Sköt om injektionsstället genom att försiktigt pressa, inte gnugga, med en bomullstuss eller gasvävskompress på stället och applicera ett självhäftande bandage, vid behov. Viss blödning kan inträffa.

- Återanvänd **inte** den förfyllda sprutan.
- Gnid **inte** på injektionsstället.



Figur L

12. Kassera den förfyllda sprutan

- a. Kassera den använda förfyllda sprutan i en särskild behållare för stickande och skärande avfall enligt läkarens, sjuksköterskans eller farmaceutens anvisningar.
- b. spritsudd och förpackning kan slängas i hushållsavfallet.
 - Förvara alltid den förfyllda sprutan och den särskilda behållaren för stickande och skärande avfall utom syn- och räckhåll för barn

Bipacksedel: Information till patienten

Yuflyma 80 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 också att ge dig ett **patientkort**. Kortet innehåller viktig säkerhetsinformation, som du behöver känna till innan du börjar använda Yuflyma och under hela din behandling. Ha detta **patientkort** med dig under din behandling och under fyra månader efter din sista injektion med Yuflyma.
- 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 Yuflyma är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Yuflyma
3. Hur du använder Yuflyma
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Yuflyma ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

1. Vad Yuflyma är och vad det används för

Yuflyma innehåller den aktiva substansen adalimumab, ett läkemedel som verkar på kroppens immunsystem (immunförsvaret).

Yuflyma är avsett för behandling av följande inflammatoriska sjukdomar:

- Reumatoid artrit
- Plackpsoriasis
- Hidradenitis suppurativa
- Crohns sjukdom
- Ulcerös kolit
- Icke-infektiös uveit

Den aktiva substansen i Yuflyma, adalimumab, är en human monoklonal antikropp. Monoklonala antikroppar är proteiner som binder till ett specifikt mål i kroppen.

Målet för adalimumab är ett protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNF α), som är involverat i immunsystemet (immunförsvaret) och som finns i förhöjda halter vid de inflammatoriska sjukdomar som

anges ovan. Genom att binda till TNF α minskar Yuflyma inflammationsprocessen vid dessa sjukdomar.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna.

Yuflyma används för att behandla måttlig till svår reumatoid artrit hos vuxna. Du kan först få andra sjukdomsmodifierande läkemedel, t.ex. metotrexat. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

Yuflyma kan också användas för att behandla svår, aktiv och tilltagande reumatoid artrit hos patienter som inte har fått någon tidigare metotrexatbehandling.

Yuflyma kan bromsa den skada på lederna som orsakas av den inflammatoriska sjukdomen och kan förbättra rörligheten i lederna.

Din läkare kommer att avgöra om Yuflyma ska användas tillsammans med metotrexat eller ensamt.

Plackpsoriasis

Plackpsoriasis är en hudsjukdom som orsakar röda, flagiga, skorpiga fläckar på huden täckta med silvriga fjäll. Plackpsoriasis kan också påverka naglarna och göra så att de smulas sönder, blir förtjockade och lyfter bort från nagelbädden, vilket kan göra ont.

Yuflyma används för att behandla måttlig till svår kronisk plackpsoriasis hos vuxna.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (kallas ibland akne inversa eller varig svettkörtelinflammation) är en kronisk och ofta smärtsam inflammatorisk hudsjukdom. Symtom kan inkludera ömma noder (knölar) och abscesser (varbölder) som kan läcka var. Det drabbar oftast specifika områden av huden, t.ex. under bröstet, armhålor, insidan av låren, ljumsken och skinkorna. Ärrbildning kan också förekomma i drabbade områden.

Yuflyma används för att behandla

- måttlig till svår hidradenitis suppurativa hos vuxna och
- måttlig till svår hidradenitis suppurativa hos ungdomar i åldern 12 till 17 år.

Yuflyma kan minska antalet knölar och abscesser som orsakas av sjukdomen och smärtan som ofta förknippas med sjukdomen. Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

Crohns sjukdom

Crohns sjukdom är en inflammatorisk sjukdom i mag-tarmkanalen. Yuflyma används för att behandla

- måttlig till svår Crohns sjukdom hos vuxna och
- måttlig till svår Crohns sjukdom hos barn och ungdomar i åldern 6 till 17 år.

Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

Ulcerös kolit

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen.

Yuflyma används för att behandla

- måttlig till svår ulcerös kolit hos vuxna och
- måttlig till svår ulcerös kolit hos barn och ungdomar 6 – 17 år.

Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

Icke-infektiös uveit

Icke-infektiös uveit är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat. Yuflyma används för att behandla

- vuxna med icke-infektiös uveit med inflammation som påverkar ögats bakre del
- barn med kronisk icke-infektiös uveit från 2 års ålder med inflammation som påverkar ögats framsida.

Denna inflammation kan leda till en synnedsättning och/eller närvaro av flytande fläckar i ögat (svarta prickar eller tunna linjer som rör sig över synfältet). Yuflyma verkar genom att minska denna inflammation.

Du kanske först får andra läkemedel. Om du inte får tillräckligt bra effekt av dessa läkemedel kommer du att få Yuflyma.

2. Vad du behöver veta innan du använder Yuflyma

Använd inte Yuflyma:

- Om du är allergisk mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du har aktiv tuberkulos eller andra allvarliga infektioner (se ”Varningar och försiktighet”). Det är viktigt att du berättar för din läkare om du har symtom på infektioner, till exempel feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem.
- Om du har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har haft eller har en allvarlig hjärtsjukdom (se ”Varningar och försiktighet”).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Yuflyma.

Allergiska reaktioner

- Om du får allergiska reaktioner med symtom som tryck över bröstet, väsande andning, yrsel, svullnad eller utslag, ska du inte injicera mer Yuflyma. Kontakta din läkare omedelbart, eftersom dessa reaktioner i sällsynta fall kan vara livshotande.

Infektioner

- Om du har en infektion, inklusive långvarig infektion eller en infektion i en del av kroppen (t.ex. bensår), ska du rådfråga din läkare innan du börjar med Yuflyma. Om du är osäker, kontakta din läkare.
- Du kan lättare få infektioner medan du får behandling med Yuflyma. Denna risk kan öka om du har problem med lungorna. Dessa infektioner kan vara allvarliga och omfatta:
 - tuberkulos
 - infektioner orsakade av virus, svamp, parasiter eller bakterier
 - allvarlig infektion i blodet (sepsis)

I sällsynta fall kan dessa infektioner vara livshotande. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du får symtom som feber, sår, trötthetskänsla eller tandproblem. Din läkare kan be dig att sluta använda Yuflyma under en viss tid.

- Tala om för din läkare om du bor eller reser i regioner där svampinfektioner (t.ex. histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos) är mycket vanliga.
- Tala om för din läkare om du har haft infektioner som fortsätter att komma tillbaka eller andra tillstånd som ökar risken för infektioner.
- Om du är över 65 år kan det vara mer troligt att du får infektioner när du tar Yuflyma. Du och din läkare bör vara särskilt uppmärksamma på tecken på infektion medan du behandlas med Yuflyma. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du får symtom på infektioner, såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär.

Tuberkulos

- Det är mycket viktigt att du talar om för din läkare om du någonsin har haft tuberkulos eller om du har varit i nära kontakt med någon som har haft tuberkulos. Om du har aktiv tuberkulos ska du inte använda Yuflyma.
 - Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Yuflyma, kommer din läkare att kontrollera dig för tecken och symtom på tuberkulos innan du börjar med Yuflyma. Detta kommer att omfatta en grundlig medicinsk utvärdering, inklusive din sjukdomshistorik och resultaten av dessa tester ska registreras på ditt **patientkort**.
 - Tuberkulos kan utvecklas under behandlingen, även om du har fått behandling för att förebygga tuberkulos.
 - Om symtom på tuberkulos (t.ex. hosta som inte försvinner, viktninskning, brist på energi, lindrig feber) eller någon annan infektion uppstår under eller efter behandlingen, tala omedelbart med din läkare.

Hepatit B

- Tala om för din läkare om du är bärare av hepatit B-virus (HBV), om du har aktiv HBV eller om du tror att du kan löpa risk att få HBV.
 - Din läkare bör testa dig för HBV. Hos personer som bär på HBV kan Yuflyma göra att viruset blir aktivt igen.
 - I vissa sällsynta fall, särskilt om du tar andra läkemedel som hämmar immunsystemet, kan återaktivering av HBV vara livshotande.

Kirurgi eller tandingrepp

- Om du ska genomgå operation eller tandingrepp, tala om för din läkare att du tar Yuflyma. Din läkare kan rekommendera att du gör ett tillfälligt avbrott i din behandling med Yuflyma.

Demyeliniserande sjukdom

- Om du har eller utvecklar en demyeliniserande sjukdom (en sjukdom som påverkar det isolerande skiktet runt nerverna, såsom multipel skleros), kommer din läkare att avgöra om du ska få eller fortsätta att få Yuflyma. Tala omedelbart om för din läkare om du upplever symtom som synförändringar, svaghet i armar eller ben, eller domningar eller stickningar i någon del av kroppen.

Vaccinationer

- Vissa vacciner kan orsaka infektioner och ska inte ges under behandling med Yuflyma.
 - Kontrollera med din läkare innan du får några vacciner.
 - Det rekommenderas att barn, om möjligt, ges alla inplanerade vaccinationer för sin ålder innan de påbörjar behandling med Yuflyma.
 - Om du fick Yuflyma medan du var gravid, kan ditt barn löpa större risk att få en sådan infektion i upp till cirka fem månader efter den sista Yuflyma-dosen du fick under graviditeten. Det är viktigt att du berättar för ditt barns läkare och annan sjukvårdspersonal om din användning av Yuflyma under graviditeten, så att de kan avgöra när ditt barn ska få något vaccin.

Hjärtsvikt

- Om du har lindrig hjärtsvikt och behandlas med Yuflyma, måste din hjärtviktsstatus övervakas noggrant av din läkare. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har haft eller har en allvarlig hjärtsjukdom. Om du utvecklar nya eller förvärrade symtom på hjärtsvikt (t.ex. andfåddhet eller svullna fötter) måste du omedelbart kontakta din läkare. Din läkare kommer att avgöra om du ska få Yuflyma.

Feber, blåmärken, blödning eller blekhet

- Hos vissa patienter kan kroppen misslyckas med att producera tillräckligt med blodkroppar som bekämpar infektioner eller hjälper dig att stoppa blödning. Din läkare kan bestämma att avbryta behandlingen. Om du får feber som inte går över, lätt får blåmärken eller blöder mycket lätt eller ser mycket blek ut, kontakta din läkare omedelbart.

Cancer

- I mycket sällsynta fall har vissa typer av cancer förekommit hos barn och vuxna som tar Yuflyma eller andra TNF-blockerare.
 - Personer med allvarligare reumatoid artrit, och som har haft sjukdomen under lång tid, kan ha en högre risk än genomsnittet för att få lymfom (en cancer som påverkar lymfsystemet) och leukemi (en cancer som påverkar blodet och benmärgen).
 - Om du tar Yuflyma kan risken för att få lymfom, leukemi eller andra cancerformer öka. I sällsynta fall har en ovanlig och allvarlig typ av lymfom setts hos patienter som tar Yuflyma. Vissa av dessa patienter behandlades också med azatioprin eller 6-merkaptopurin.
 - Tala om för din läkare om du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin tillsammans med Yuflyma.

- Fall av icke-melanom hudcancer har observerats hos patienter som tar Yuflyma.
- Om nya hudförändringar uppstår under eller efter behandlingen eller om befintliga hudförändringar förändras, tala med din läkare.
- Det har förekommit andra fall av cancer än lymfom hos patienter med en specifik typ av lungsjukdom som kallas kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och som behandlas med en annan TNF-blockerare. Om du har KOL, eller är storrökare, ska du diskutera med din läkare om behandling med en TNF-blockerare är lämplig för dig.

Autoimmun sjukdom

- I sällsynta fall kan behandling med Yuflyma leda till lupusliknande syndrom. Kontakta din läkare om symtom som ihållande oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet uppstår.

Barn och ungdomar

- Vaccinationer: om möjligt ska barn ha fått alla vaccinationer för sin ålder, innan behandling med Yuflyma påbörjas.

Andra läkemedel och Yuflyma

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Du ska inte ta Yuflyma tillsammans med läkemedel som innehåller följande aktiva substanser, på grund av ökad risk för allvarlig infektion:

- anakinra
- abatacept

Yuflyma kan tas tillsammans med:

- metotrexat
- vissa sjukdomsmodifierande antireumatiska medel (till exempel sulfasalazin, hydroxiklorokin, leflunomid och injicerbara guldpreparat)
- steroider eller smärtstillande medel, inklusive icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

Om du har frågor, kontakta din läkare.

Graviditet och amning

- Du bör överväga att använda ett adekvat preventivmedel för att förhindra graviditet och fortsätta att använda det i minst fem månader efter din sista behandling med Yuflyma.
- Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga din läkare om användning av detta läkemedel.
- Yuflyma ska endast användas under graviditet, om det behövs.
- Enligt en graviditetsstudie fanns det ingen högre risk för fosterskador när modern hade fått Yuflyma under graviditeten, jämfört med mödrar med samma sjukdom som inte fick Yuflyma.
- Yuflyma kan användas under amning.
- Om du får Yuflyma under graviditeten, kan ditt barn ha en högre risk för att få en infektion.
- Det är viktigt att du berättar för ditt barns läkare och annan sjukvårdspersonal om din användning av Yuflyma under graviditeten, innan barnet får något vaccin. För mer information om vacciner, se avsnittet ”Varningar och försiktighet”.

Körförmåga och användning av maskiner

Yuflyma kan ha en liten effekt på din förmåga att köra bil, cykla eller använda maskiner. En känsla av att rummet snurrar och synstörningar kan inträffa efter att du tagit Yuflyma.

Yuflyma innehåller natrium

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

3. Hur du använder Yuflyma

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

De rekommenderade doserna av Yuflyma för varje godkänt användningsområde visas i tabellen nedan. Din läkare kan ordinera en annan styrka av Yuflyma om du behöver en annan dos.

Reumatoid artrit		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar
Vuxna	40 mg varannan vecka	Vid reumatoid artrit, fortsatt använda metotrexat under behandlingen med Yuflyma. Om din läkare beslutar att metotrexat är olämpligt, kan Yuflyma ges ensamt. Om du har reumatoid artrit och inte får metotrexat tillsammans med din Yuflyma-behandling, kan din läkare besluta att ge dig Yuflyma 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Plackpsoriasis		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar
Vuxna	Första dos på 80 mg (en 80 mg injektioner på en dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter den första dosen.	Om du har ett otillräckligt svar kan din läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Hidradenitis suppurativa		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar

Vuxna	Första dos på 160 mg (två 80 mg injektioner på en dag eller en 80 mg injektioner per dag under två dagar i följd), följt av en 80 mg dos (en 80 mg injektioner på en dag) två veckor senare. Efter ytterligare två veckor, fortsätt med en dos på 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka enligt ordination av din läkare.	Det rekommenderas att du använder en antiseptisk tvättlösning dagligen på de drabbade hudområdena.
Ungdomar från 12 till 17 år som väger 30 kg eller mer	Första dos på 80 mg (en 80 mg injektioner på en dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka senare.	Om du har fått tillräckligt bra effekt av Yuflyma 40 mg varannan vecka, kan din läkare öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. Det rekommenderas att du använder en antiseptisk tvättlösning dagligen på de drabbade hudområdena.

Crohns sjukdom

Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar
Vuxna, ungdomar och barn från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer	Första dos på 80 mg (en 80 mg injektioner på en dag), följt av 40 mg två veckor senare. Om ett snabbare behandlingssvar krävs, kan läkaren förskriva en första dos på 160 mg (två 80 mg injektioner på en dag eller en 80 mg injektioner per dag under två på varandra följande dagar), följt av 80 mg (en 80 mg injektioner på en dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Din läkare kan öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar 6–17 år som väger mindre än 40 kg	En startdos på 40 mg, följt av 20 mg två veckor senare. Ifall en snabbare förbättring är nödvändig, kan din läkare ge dig en startdos på 80 mg (en 80 mg injektion), följt av 40 mg två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.	Läkare kan öka doseringsfrekvensen till 20 mg varje vecka.

Ulcerös kolit		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar
Vuxna	Första dos på 160 mg (två 80 mg injektioner på en dag eller en 80 mg injektioner per dag under två på varandra följande dagar), följt av 80 mg (en 80 mg injektioner på en dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Din läkare kan öka dosen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger mindre än 40 kg	En startdos på 80 mg (en 80 mg -injektioner samma dag), följt av 40 mg (en 40 mg -injektion) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Du bör fortsätta ta din vanliga dos Yuflyma med din vanliga dos, även efter att du har fyllt 18 år.
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger 40 kg eller mer	En startdos på 160 mg (två 80 mg -injektioner samma dag eller en 80 mg -injektioner per dag under två dagar i följd), följt av 80 mg (en 80 mg -injektioner på en dag) två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 80 mg varannan vecka.	Du bör fortsätta ta din vanliga dos Yuflyma med din vanliga dos, även efter att du har fyllt 18 år.

Icke-infektiös uveit		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar
Vuxna	Första dos på 80 mg (en 80 mg injektioner på en dag), följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter den första dosen.	Kortikosteroider eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet kan fortsätta att ges under behandling med Yuflyma. Yuflyma kan också ges ensamt.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger mindre än 30 kg	20 mg varannan vecka	Läkare kan ordinera en startdos på 40 mg som ges en vecka före start av den vanliga dosen 20 mg varannan vecka. Yuflyma rekommenderas att användas tillsammans med metotrexat.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger minst 30 kg	40 mg varannan vecka	Din läkare kan förskriva en första dos på 80 mg som ska ges en vecka före starten av den vanliga dosen om 40 mg varannan vecka. Yuflyma rekommenderas för användning i kombination med metotrexat.

Administreringssätt och administreringsväg

Yuflyma administreras genom injektion under huden (subkutan injektion).

Detaljerade instruktioner om hur du ger injektionen med Yuflyma finns i avsnitt 7 ”Bruksanvisning”.

Om du använt för stor mängd av Yuflyma

Om du av misstag råkar injicera Yuflyma oftare än din läkare har ordinerat, kontakta läkare eller apotekspersonal och tala om för dem att du har tagit för mycket. Ta alltid med dig läkemedlets ytterkartong, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Yuflyma

Om du glömmet att ge dig själv/ditt barn en injektion, ska du injicera denna dos av Yuflyma så snart du kommer ihåg det. Ta sedan din nästa dos som vanligt, precis som du skulle ha gjort på din ursprungligen schemalagda dag.

Om du slutar att använda Yuflyma

Beslutet att sluta använda Yuflyma ska diskuteras med din läkare. Dina symtom kan återkomma om du slutar att använda Yuflyma.

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

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. De flesta biverkningar är lindriga till måttliga. Vissa kan dock vara allvarliga och kräva behandling. Biverkningar kan förekomma upp till minst 4 månader efter den sista injektionen med Yuflyma.

Tala omedelbart om för din läkare om du märker något av följande

- svåra utslag, nässelutslag eller andra tecken på allergisk reaktion
- svullnad i ansikte, händer, fötter
- svårigheter att andas eller svälja
- andfåddhet vid fysisk aktivitet eller när du ligger ner, eller svullna fötter

Tala med din läkare så snart som möjligt, om du märker något av följande

- tecken på infektion såsom feber, illamående, sår, tandproblem, sveda när du kissar
- svaghets- eller trötthetskänsla
- hosta
- pirningar
- domningar
- dubbelseende
- svaghet i armar och/eller ben
- en bula eller öppet sår som inte läker

- tecken och symtom som tyder på blodsjukdomar såsom ihållande feber, blåmärken, blödning, blekhet

Symtomen som beskrivs ovan kan vara tecken på de biverkningar som anges nedan och som har observerats med Yuflyma.

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

- reaktioner vid injektionsstället (inklusive smärta, svullnad, rodnad eller klåda)
- luftvägsinfektioner (inklusive förkylning, rinnande näsa, bihåleinfektion, lunginflammation)
- huvudvärk
- buksmärta
- illamående och kräkningar
- utslag
- muskuloskeletal smärta

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

- allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning och influensa)
- tarminfektioner (inklusive gastroenterit)
- hudinfektioner (inklusive cellulit och bältros)
- öroninfektioner
- infektioner i munnen (inklusive tandinfektioner och munsår)
- infektioner i fortplantningsorganen
- urinvägsinfektion
- svampinfektioner
- ledinfektioner
- godartade tumörer
- hudcancer
- allergiska reaktioner (inklusive säsongsbunden allergi)
- uttorkning
- humörsvängningar (inklusive depression)
- ångest
- sömnsvårigheter
- känselstörningar som pirningar, stickningar eller domningar
- migrän
- nervrotskompression (inklusive smärta i nedre delen av ryggen och bensmärta)
- synstörningar
- ögoninflammation
- inflammation i ögonlocket och ögonsvullnad
- yrsel eller känsla av att allt snurrar (vertigo)
- känsla av att hjärtat slår snabbt
- högt blodtryck
- rodnad
- hematom (blodansamling utanför blodkärlen)
- hosta
- astma
- andnöd
- blödning i mag-tarmkanalen
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppsvälldhet, halsbränna)

- refluxsjukdom (bakåtförflöde av magsaft upp i matstrupen)
- sicca-syndrom (inklusive torra ögon och torr mun)
- klåda
- kliande utslag
- blåmärken
- inflammation i huden (såsom eksem)
- finger- och tånaglar som går sönder
- ökad svettning
- håravfall
- nyttillkommen eller förvärrad psoriasis
- muskelkramper
- blod i urinen
- njurproblem
- bröstsmärta
- ödem (svullnad)
- feber
- minskning i antalet trombocyter (blodplättar) i blodet, vilket ökar risken för blödningar eller blåmärken
- försämrad läkning

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

- opportunistiska infektioner (vilket inkluderar tuberkulos och andra infektioner som uppstår när försvaret mot sjukdomar är nedsatt)
- neurologiska infektioner (inklusive virusorsakad hjärnhinneinflammation)
- ögoninfektioner
- bakteriella infektioner
- divertikulit (inflammation och infektion i tjocktarmen)
- cancer
- cancer som påverkar lymfsystemet
- melanom (hudcancer)
- immunsjukdomar som kan påverka lungorna, huden och lymfkörtlarna (uppträder oftast som sarkoidos)
- vaskulit (inflammation i blodkärl)
- tremor (skakningar)
- neuropati (nervsjukdom)
- stroke
- hörselnedsättning, surrande ljud i öronen
- känsla av att hjärtat slår oregelbundet, t.ex. överhoppade slag
- hjärtproblem som kan orsaka andfåddhet eller svullna vrister
- hjärtattack
- en säck i väggen på en större artär, inflammation och blodpropp i en ven, blockering av ett blodkärl
- lungsjukdomar som orsakar andfåddhet (inklusive inflammation)
- lungemboli (blockering i en lungartär)
- pleurautgjutning (onormal ansamling av vätska i utrymmet mellan lungsäcken och lungan)
- inflammation i bukspottkörteln som orsakar svår smärta i buken och ryggen
- svårighet att svälja
- ansiktsödem (svullnad i ansiktet)
- gallblåseinflammation, gallstenar

- fettlever
- nattliga svettningar
- ärr
- onormal muskelnedbrytning
- systemisk lupus erythematosus (inklusive inflammation i hud, hjärta, lungor, leder och andra organsystem)
- sömnavbrott
- impotens
- inflammationer

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

- leukemi (cancer som påverkar blodet och benmärgen)
- allvarlig allergisk reaktion med chock
- multipel skleros
- nervsjukdomar (såsom ögonnervsinflammation och Guillain-Barrés syndrom som kan orsaka muskelsvaghet, onormala känselupplevelser, pinnningar i armar och överkropp)
- hjärtat slutar pumpa
- lungfibros (ärrbildning i lungan)
- tarmperforation (hål i tarmen)
- hepatit (inflammation i levern)
- återaktivering av hepatit B
- autoimmun hepatit (inflammation i levern orsakad av kroppens eget immunsystem)
- kutan vaskulit (inflammation i hudens blodkärl)
- Stevens-Johnsons syndrom (tidiga symtom inkluderar sjukdomskänsla, feber, huvudvärk och utslag)
- ansiktsödem (svullnad i ansiktet) i samband med allergiska reaktioner
- erythema multiforme (inflammatoriska hudutslag)
- lupusliknande syndrom
- angioödem (lokal svullnad av huden)
- lichenoid hudreaktion (kliande rödlila hudutslag)

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- hepatosplenärt T-cellslymfom (en sällsynt form av blodcancer som ofta är dödlig)
- Merkelcellskarcinom (en typ av hudcancer)
- Kaposi sarkom, en sällsynt cancerform relaterad till infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom uppträder oftast som lila förändringar på huden.
- leversvikt
- försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyositis (kännetecknas av hudutslag åtföljt av muskelsvaghet)
- Viktökning (för de flesta patienter var viktökningen liten)

Vissa biverkningar som observerats med Yuflyma kanske inte har några symtom och kan endast upptäckas genom blodprover. Dessa omfattar:

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

- låga halter av vita blodkroppar i blodet
- låga halter av röda blodkroppar i blodet

- ökade blodfetter
- förhöjda halter av leverenzymmer i blodet

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

- höga halter av vita blodkroppar i blodet
- låga halter av blodplättar i blodet
- ökad mängd urinsyra i blodet
- onormala blodvärden för natrium
- låga kalciumhalter i blodet
- låga fosfathalter i blodet
- högt blodsocker
- höga halter av laktatdehydrogenas i blodet
- autoantikroppar i blodet
- låg kaliumhalt i blodet

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

- förhöjda halter av bilirubin i blodet (blodprov av levern)

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

- låga halter av vita blodkroppar, röda blodkroppar och trombocyter i blodet

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella 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 Yuflyma ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten/kartongen efter EXP.

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

Förvara den förfyllda pennan i yterkartongen. Ljuskänsligt.

Alternativ förvaring:

När det behövs (till exempel när du reser) kan en Yuflyma förfylld injektionspenna förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 31 dagar – se till att skydda den från ljus. När injektionspennan tagits ut ur kylskåpet för förvaring i rumstemperatur **måste den användas inom 31 dagar eller kasseras**, även om den sätts tillbaka i kylskåpet.

Du bör anteckna datumet då injektionspennan först togs ut ur kylskåpet och datumet efter vilket den ska kasseras.

Läkemedlet ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är adalimumab.

Övriga innehållsämnen är ättiksyra, natriumacetattrihydrat, glycin, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Yuflyma 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna tillhandahålls som en steril lösning av 80 mg adalimumab löst i 0,8 ml lösning.

Yuflyma förfylld injektionspenna är ett nålbaserat injektionssystem för engångsbruk med automatiserade funktioner. Det finns ett fönster på varje sida av injektionspennan där du kan se Yuflyma-lösningen inuti injektionspennan.

Yuflyma förfylld penna finns i förpackningar som innehåller:

- 1 förfylld penna för patientanvändning med 2 alkoholkuddar (1 reserv)
- 3 förfyllda pennor för patientanvändning med 4 spritkuddar (1 reserv)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Yuflyma kan finnas som förfylld spruta och/eller förfylld injektionspenna.

Innehavare av godkännande för försäljning

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungern

Tillverkare

Nuvisan France SARL
2400 Route des Colles
06410 Biot
Frankrike

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Tyskland

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Tyskland

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spanien

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 35352989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Denna bipacksedel ändrades senast

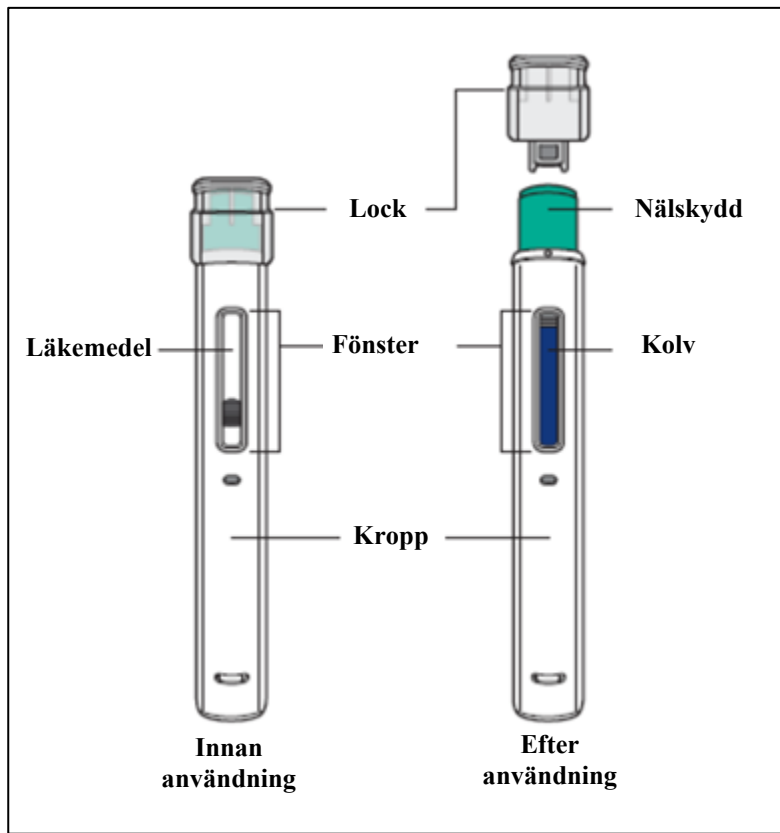
Övriga informationskällor

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

7. Bruksanvisning

- Följande instruktioner förklarar hur du ger dig själv en subkutan injektion av Yuflyma med den förfyllda injektionspennan. Läs först alla instruktioner noggrant och följ dem sedan steg för steg.
- Du kommer att instrueras av din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om tekniken för självinjektion.
- Försök **inte** att ge dig själv injektionen förrän du är säker på att du förstår hur du förbereder och ger injektionen.
- Efter korrekt träning kan injektionen ges av dig själv eller av en annan person, till exempel en familjemedlem eller vän.
- Använd endast varje förfylld injektionspenna för en injektion.

Yuflyma förfylld injektionspenna



Figur A

Använd inte den förfyllda injektionspennan om:

- den är sprucken eller skadad
- utgångsdatumet har passerats
- den tappats på ett hårt underlag.

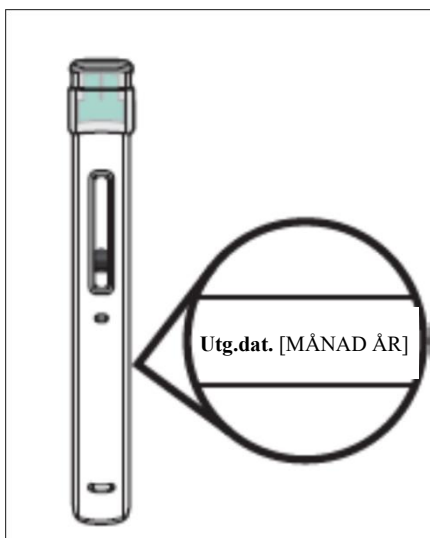
Ta inte bort locket förrän du är redo att ge injektionen. Förvara Yuflyma utom syn- och räckhåll för barn.

1. Samla ihop tillbehören för injektionen

- Förbered en ren, plan yta, t.ex. ett bord eller en bänkskiva, i ett väl upplyst område.
- Ta ut 1 förfylld injektionspenna ur kartongen som förvaras i ditt kylskåp.
- Se till att du har följande tillbehör:
 - Förfylld injektionspenna
 - 1 spritsudd

Ingår inte i kartongen:

- Bomullstuss eller gasvävskompress
- Självhäftande bandage
- Behållare för stickande och skärande avfall



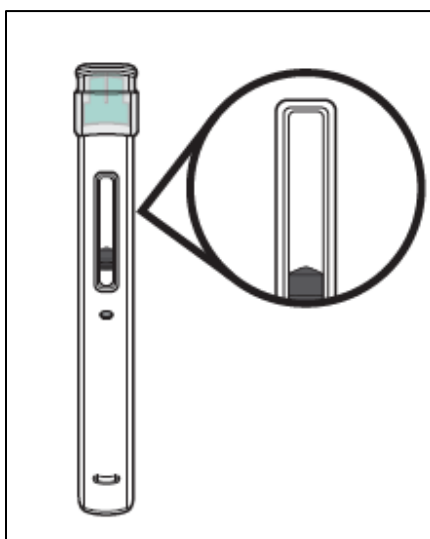
Figur B

2. Inspektera den förfyllda injektionspennan

- a. Se till att du har rätt läkemedel (Yuflyma) och dos.
- b. Titta på den förfyllda injektionspennan och se till att den inte är sprucken eller skadad.
- c. Kontrollera utgångsdatumet på etiketten på den förfyllda injektionspennan.

Använd **inte** den förfyllda injektionspennan om:

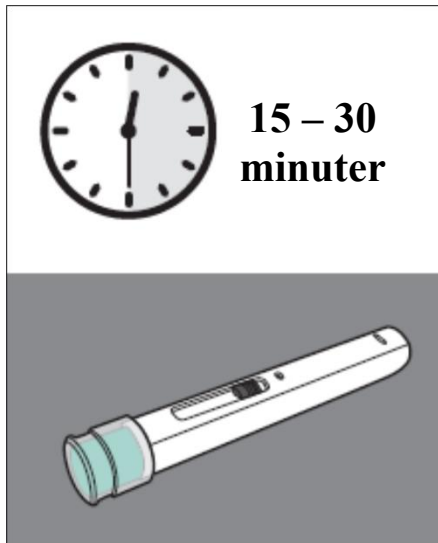
- den är sprucken eller skadad
- utgångsdatumet har passerats
- den tappats på ett hårt underlag.



Figur C

3. Inspektera läkemedlet

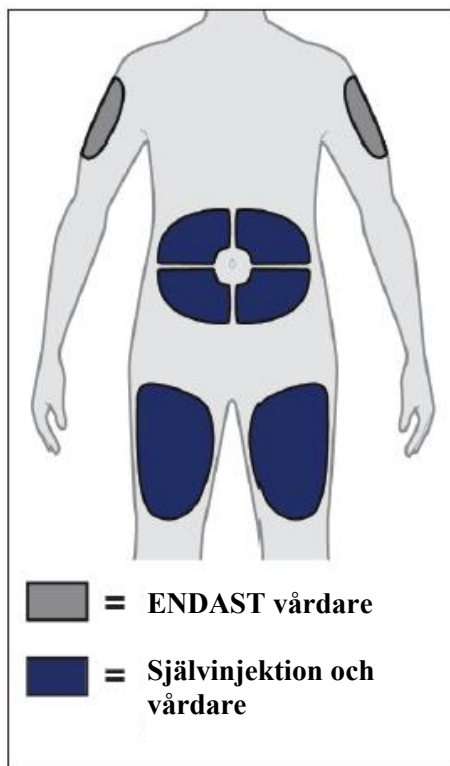
- a. Titta genom fönstret och se till att vätskan är klar, färglös till svagt brun och fri från partiklar.
- Använd **inte** den förfyllda sprutan om vätskan är missfärgad (gul eller mörkbrun), grumlig eller innehåller partiklar.
- Du kan se luftbubblor i vätskan. Detta är normalt.



Figur D

4. Vänta 15 till 30 minuter

- a. Låt den förfyllda injektionspennan stå i rumstemperatur i 15 till 30 minuter för att låta den värmas upp.
- Värm **inte** den förfyllda injektionspennan med värmekällor såsom varmt vatten eller en mikrovågsugn.



Figur E

5. Välj ett lämpligt injektionsställe

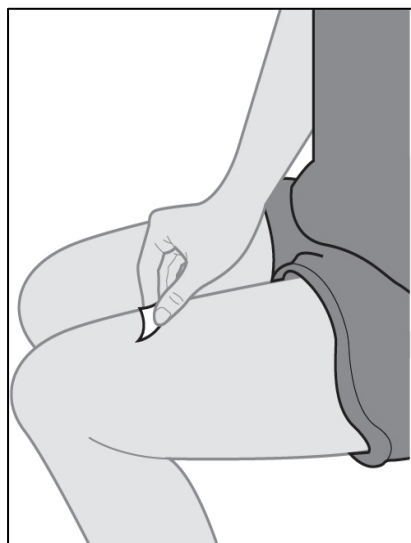
- a. Du kan injicera i:
 - framsidan av låren.
 - buken, förutom 5 cm (2 tum) runt naveln.
 - det yttre området av överarmen (ENDAST om du vårdare).
- Injicera **inte** i hud som är inom 5 cm (2 tum) från naveln eller som är röd, hård, öm, skadad, har blåmärken eller ärr.
- Om du har psoriasis, injicera inte direkt i några upphöjda, förtjockade, röda eller fjällande hudfläckar eller hudförändringar.
- Injicera **inte** genom dina kläder.
- b. Roter (byt) injektionsställe varje gång du ger en injektion. Varje nytt injektionsställe ska vara minst 3 cm (1,2 tum) från det injektions ställe som du använde tidigare.

6. Tvätta händerna



Figur F

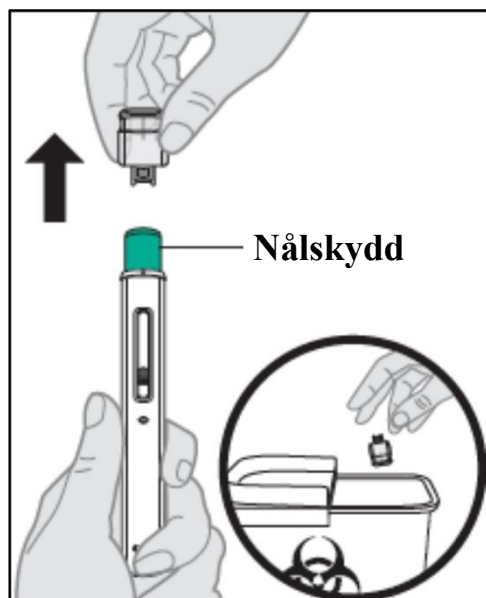
- a. Tvätta händerna med tvål och vatten och torka dem noggrant.



Figur G

7. Rengör injektionsstället

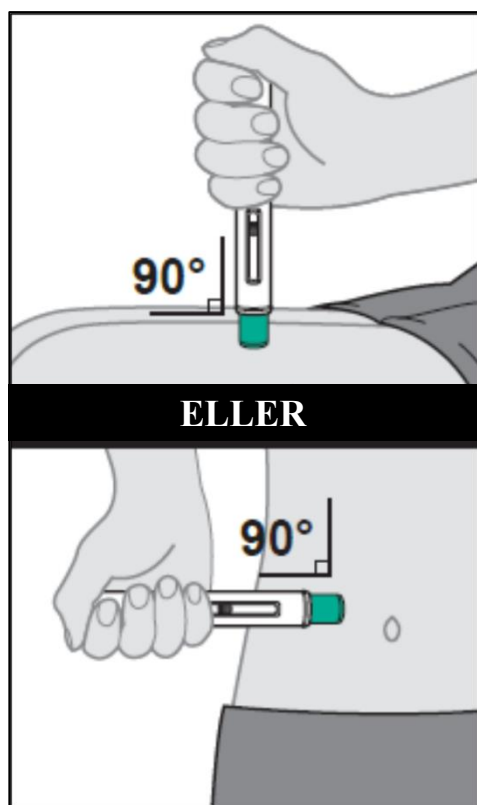
- a. Rengör injektionsstället med en spritsudd med en cirkelformad rörelse.
 - b. Låt huden torka innan du ger injektionen.
- **Blås inte** på eller vidrör injektionsstället igen innan injektionen ges.



Figur H

8. Ta bort locket

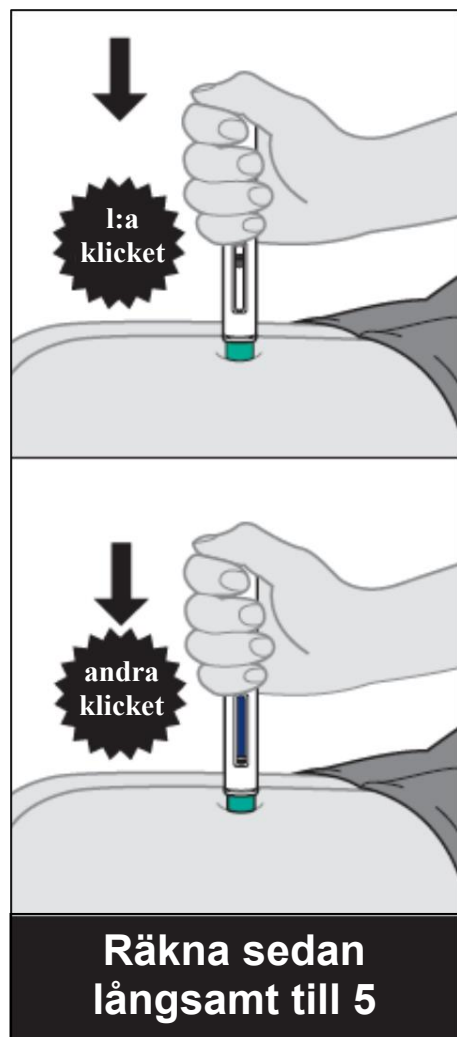
- a. Håll den förfyllda injektionspennan i pennkroppen med locket uppåt med en hand. Dra försiktigt locket rakt av med den andra handen.
 - **Ta inte** bort locket förrän du är redo att ge injektionen.
 - Vidrör **inte** nålen eller nålskyddet. Att göra detta kan leda till nålsticksskador.
 - Sätt **inte** tillbaka locket på den förfyllda injektionspennan. Kassera locket omedelbart i behållaren för stickande och skärande avfall.
 - Det är normalt att se en droppe vätska på toppen av nålen



Figur I

9. Placera den förfyllda injektionspennan på injektionsstället

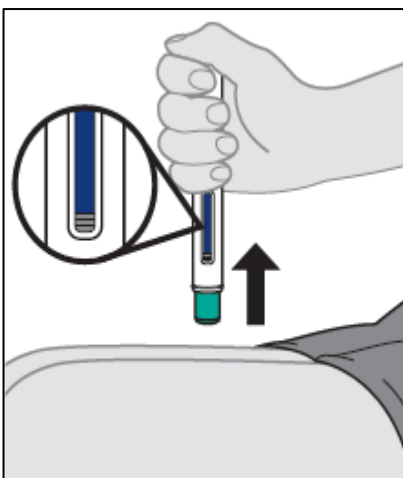
- a. Håll den förfyllda injektionspennan så att du kan se fönstret.
- b. Utan att nypa eller sträcka huden, placera den förfyllda injektionspennan över injektionsstället i 90 graders vinkel.



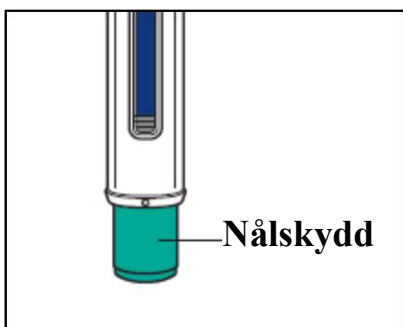
Figur J

10. Ge injektionen

- a. Tryck den förfyllda injektionspennan **stadigt** mot huden. När injektionen startar hör du det första höga "klicket" och den blå kolven kommer att börja fylla fönstret.
 - b. Fortsätt hålla den förfyllda injektionspennan stadigt mot huden och lyssna efter det andra höga "klicket".
 - c. När du hör det andra höga "klicket" fortsätter du att hålla den förfyllda injektionspennan mot huden och räknar långsamt till 5 för att säkerställa att du injicerar hela dosen.
- Ändra **inte** den förfyllda injektionspennans läge efter att injektionen har påbörjats.



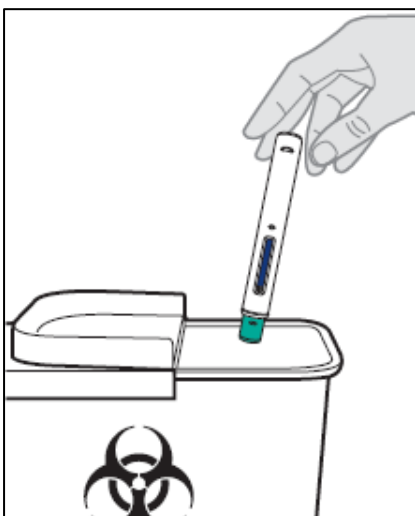
Figur K



Figur L

11. Ta bort den förfyllda injektionspennan från injektionsstället och sköt om injektionsstället

- Titta på den förfyllda injektionspennan och se till att den blå kolven med den grå toppen fyller fönstret helt.
 - Ta bort den förfyllda injektionspennan från huden.
- Efter att den förfyllda injektionspennan tagits bort från injektionsstället kommer nålen automatiskt att täckas. **Sätt inte** tillbaka locket på injektionspennan.
 - Om fönstret inte har blivit helt blått eller om läkemedlet fortfarande injiceras, betyder det att du inte har fått en full dos. Ring din vårdgivare omedelbart.
- Sköt om injektionsstället genom att försiktigt trycka, inte gnugga, en bomullstuss eller gasvävskompress på stället och applicera ett självhäftande bandage, vid behov. Viss blödning kan uppstå.
- Återanvänd **inte** den förfyllda injektionspennan.
 - Gnid **inte** injektionsstället.



Figur M

12. Kassera den förfyllda injektionspennan

- Kasta den använda förfyllda injektionspennan i en speciell behållare för stickande och skärande avfall enligt anvisningar från din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.
 - Spritsudd och förpackningen kan slängas i hushållsavfallet.
- Förvara alltid den förfyllda injektionspennan och den speciella behållaren för stickande och skärande avfall utom syn- och räckhåll för barn.

Bipacksedel: Information till patienten

Yuflyma 20 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 ditt barn börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig.

- 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 Yuflyma ges till ditt barn och under behandling med Yuflyma. Behåll detta **patientkort**.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar ditt barn.
- Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Yuflyma är och vad det används för

Yuflyma innehåller den aktiva substansen adalimumab.

Yuflyma är avsett för behandling av följande inflammatoriska sjukdomar:

- Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (barnreumatisk ledsjukdom)
- Entesitrelaterad artrit (muskel-, senfästes- och ledinflammation)
- Barn och ungdomar med plackpsoriasis
- Barn och ungdomar med Crohns sjukdom (inflammation i tarmen)
- Barn och ungdomar med uveit (inflammation i ögat)

Den aktiva substansen i Yuflyma, adalimumab, är en human monoklonal antikropp. Monoklonala antikroppar är proteiner som binder till ett specifikt mål i kroppen.

Målet för adalimumab är ett protein som kallas tumörnekrosfaktor (TNF α), som är involverat i immunsystemet (immunförsvaret) och som finns i förhöjda halter vid de inflammatoriska sjukdomar som anges ovan. Genom att binda till TNF α minskar Yuflyma inflammationsprocessen vid dessa sjukdomar.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna som ofta först uppstår i barndomen.

Yuflyma används för att behandla polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos patienter från 2 års ålder. Ditt barn kanske först får andra sjukdomsmodifierande läkemedel, t.ex. metotrexat. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt, kommer ditt barn att få Yuflyma för att behandla sin polyartikulär juvenil idiopatisk artrit.

Din läkare kommer att avgöra om Yuflyma ska användas tillsammans med metotrexat eller ensamt.

Entesitrelaterad artrit

Entesitrelaterad artrit är en inflammatorisk sjukdom som drabbar lederna och de ställen där senor förenas med benet.

Yuflyma används för att behandla entesitrelaterad artrit hos patienter från 6 års ålder. Ditt barn kanske först får andra sjukdomsmodifierande läkemedel, t.ex. metotrexat. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt, kommer ditt barn att få Yuflyma för att behandla sin entesitrelaterad artrit.

Barn och ungdomar med plackpsoriasis

Plackpsoriasis är en hudsjukdom som orsakar röda, flagiga, skorpiga fläckar på huden täckta med silvriga fjäll. Plackpsoriasis kan också påverka naglarna och göra så att de smulas sönder, blir förtjockade och lyfter bort från nagelbädden, vilket kan göra ont. Psoriasis tros orsakas av en störning i kroppens immunsystem som leder till en ökad produktion av hudceller.

Yuflyma används för att behandla svår kronisk plackpsoriasis hos barn och ungdomar i åldern 4 till 17 år, där topikal behandling (på huden) och ljusbehandling antingen inte har fungerat särskilt bra eller inte är lämpliga.

Barn och ungdomar med Crohns sjukdom

Crohns sjukdom är en inflammatorisk sjukdom i mag-tarmkanalen.

Yuflyma används för att behandla måttlig till svår Crohns sjukdom hos barn och ungdomar i åldern 6 till 17 år.

Ditt barn kanske först får andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt, kommer ditt barn att få Yuflyma för att minska tecken och symtom på sjukdomen.

Barn och ungdomar med uveit

Icke-infektiös uveit är en inflammatorisk sjukdom som påverkar vissa delar av ögat.

Yuflyma används för att behandla barn med kronisk icke-infektiös uveit från 2 års ålder med inflammation som påverkar ögats framsida.

Denna inflammation kan leda till en synnedsättning och/eller närvaro av flytande fläckar i ögat (svarta prickar eller tunna linjer som rör sig över synfältet). Yuflyma verkar genom att minska denna inflammation.

Ditt barn kanske först får andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt, kommer ditt

barn att få Yuflyma för att minska tecken och symtom på sjukdomen.

2. Vad du behöver veta innan du använder Yuflyma

Använd inte Yuflyma:

- Om ditt barn är allergisk mot adalimumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om ditt barn har aktiv tuberkulos eller andra allvarliga infektioner (se ”Varningar och försiktighet”). Det är viktigt att du berättar för din läkare om ditt barn har symtom på infektioner, till exempel feber, sår, trötthetskänsla, tandproblem.
- Om ditt barn har måttlig eller svår hjärtsvikt. Det är viktigt att berätta för din läkare om ditt barn har haft eller har en allvarlig hjärtsjukdom (se ”Varningar och försiktighet”).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Yuflyma.

Allergiska reaktioner

- Om du får allergiska reaktioner med symtom som såsom trångghetskänsla i bröstet, väsande andning, yrsel, svullnad eller utslag, ska du inte injicera Yuflyma och kontakta läkare omedelbart eftersom dessa reaktioner i sällsynta fall kan vara livshotande.

Infektioner

- Om ditt barn har en infektion, inklusive kroniska infektioner eller lokala infektioner (t.ex. bensår), måste du rådgröra med läkare innan man börjar med Yuflyma. Om du är osäker, kontakta läkare.
- Du barn kanske lättare få infektioner medan han/hon får behandling med Yuflyma. Denna risk kan öka ifall han/hon har försämrad lungfunktion. Dessa infektioner kan vara allvarliga och inkludera:
 - tuberkulos
 - infektioner orsakade av virus, svamp, parasiter eller bakterier
 - allvarlig infektion i blodet (sepsis)

I sällsynta fall kan dessa infektioner bli livshotande. Det är viktigt att berätta för din läkare om ditt barn får symtom såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär. Läkaren kan råda dig att tillfälligt sluta använda Yuflyma.

- Tala om för din läkare ifall ditt barn bor eller reser i regioner där svampinfektioner såsom histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos är ständigt närvarande (endemiska).
- Upplys läkare om ditt barn tidigare har haft problem med återkommande infektioner eller andra åkommor som ökar risken för infektioner.
- Ditt barn och hans/hennes läkare bör vara extra uppmärksamma på tecken på infektion under tiden ditt barn behandlas med Yuflyma. Det är viktigt att berätta för läkare om ditt barn får symtom, såsom feber, sår, trötthetskänsla eller tandbesvär.

Tuberkulos

- Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Yuflyma, kommer läkare att undersöka ditt barn för tecken och symtom på tuberkulos innan behandling med Yuflyma påbörjas. Denna inkluderar en omfattande sjukdomshistoria och lämpliga undersökningar (t.ex. lungröntgen och en tuberkulintest). Utförandet och resultaten av dessa tester ska anges på ditt barns **patientkort**.
 - Det är mycket viktigt att du berättar för läkare om ditt barn någonsin har haft tuberkulos, eller om han/hon har varit i nära kontakt med någon som har haft tuberkulos. Om ditt barn har aktiv tuberkulos, använd inte Yuflyma.
 - Tuberkulos kan utvecklas under behandling även om ditt barn har fått förebyggande behandling mot tuberkulos.
 - Om symtom på tuberkulos (t.ex. hosta som inte försvinner, viktninskning, brist på energi, lindrig feber) eller någon annan infektion uppstår under eller efter behandlingen, tala omedelbart med din läkare.

Hepatit B

- Tala om för din läkare ifall ditt barn är bärare av hepatit B-virus (HBV), ifall han/hon har en aktiv HBV eller om du tror att han/hon löper risk att få HBV.
 - Din läkare bör testa dig för HBV. Hos personer som bär på HBV kan Yuflyma göra att viruset blir aktivt igen.
 - I vissa sällsynta fall, speciellt ifall ditt barn tar andra läkemedel som hämmar immunsystemet, kan återaktivering av HBV vara livshotande.

Kirurgi eller tandingrepp

- Om ditt barn snart ska genomgå en operation eller ett tandingrepp informera läkare om att han/hon tar Yuflyma. Läkare kan råda att tillfälligt sluta använda Yuflyma.

Demyeliniserande sjukdom

- Om ditt barn har eller utvecklar en demyeliniserande sjukdom (en sjukdom som påverkar de isolerande lagren runt nerverna, såsom multipel skleros (MS)), kommer din läkare att göra en bedömning om han/hon kan få eller ska fortsätta behandlas med Yuflyma. Berätta omedelbart för läkare om ditt barn får symtom så som ändringar i synen, svaghet i armar eller ben, eller domningar eller stickningar någonstans på kroppen.

Vaccinationer

- Vissa vacciner kan orsaka infektioner och ska inte ges under behandlingen med Yuflyma.
 - Kontrollera med läkare innan ditt barn vacciner.
 - Det rekommenderas att barn, om möjligt, vaccineras enligt gällande riktlinjer för allmän vaccination före behandling med Yuflyma.
 - Om du fått Yuflyma 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 Yuflyma under din graviditet, så att de kan bestämma när ditt nyfödda barn ska vaccineras.

Hjärtsvikt

- Om ditt barn har lindrig hjärtsvikt och behandlas med Yuflyma, måste hans/hennes hjärtproblem

övervakas noggrant av läkare. Det är viktigt att tala om för ditt barn har eller har haft en allvarlig hjärtsjukdom. Om han/hon utvecklar nya symtom eller om symtom på hjärtsvikt förvärras (t.ex. andfåddhet eller svullna fötter) måste du kontakta läkare omedelbart. Läkare kommer att avgöra om ditt barn bör få Yuflyma.

Feber, blåmärken, blödning eller blekhet

- Hos vissa patienter kan kroppen misslyckas med att producera tillräckligt med blodkroppar som bekämpar infektioner eller hjälper dig att stoppa blödning. Din läkare kan bestämma att avbryta behandlingen. Om du får feber som inte går över, lätt får blåmärken eller blöder mycket lätt eller ser mycket blek ut, kontakta din läkare omedelbart.

Cancer

- I mycket sällsynta fall har vissa typer av cancer förekommit hos barn och vuxna som tar Yuflyma eller andra TNF-blockerare.
 - Personer med allvarligare reumatoid artrit, och som har haft sjukdomen under lång tid, kan ha en högre risk än genomsnittet för att få lymfom (en cancer som påverkar lymfsystemet) och leukemi (en cancer som påverkar blodet och benmärgen).
 - Om ditt barn behandlas med Yuflyma så kanske risken ökar för att utveckla lymfom, leukemi eller annan cancertyp. Vid sällsynta tillfällen har en specifik och allvarlig typ av lymfom observerats hos patienter som använder Yuflyma. Vissa av dessa patienter behandlades också med azatioprin eller 6-merkaptopurin.
 - Tala om för din läkare om du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin tillsammans med Yuflyma.
 - Fall av icke-melanom hudcancer har observerats hos patienter som tar Yuflyma.
 - Om nya hudförändringar uppstår under eller efter behandlingen eller om befintliga hudförändringar förändras, tala med din läkare.
- Det har förekommit andra cancerformer än lymfom, hos de patienter med en särskild lungsjukdom kallas kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och som behandlas med andra TNF-blockerare. Om ditt barn har KOL, eller är storrökare, ska du diskutera med din läkare huruvida det är lämpligt att behandla ditt barn med en TNF-blockerare.

Autoimmun sjukdom

- I sällsynta fall kan behandling med Yuflyma leda till lupusliknande syndrom. Kontakta din läkare om symtom som ihållande oförklarliga utslag, feber, ledsmärta eller trötthet uppstår.

Andra läkemedel och Yuflyma

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Ditt barn ska inte använda Yuflyma tillsammans med läkemedel som innehåller de följande aktiva substanser, på grund av den ökade risken för allvarliga infektioner:

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma kan tas tillsammans med:

- metotrexat
- vissa sjukdomsmodifierande antireumatiska medel (till exempel sulfasalazin, hydroxiklorokin,

- leflunomid och injicerbara guldpreparat)
- steroider eller smärtstillande medel, inklusive icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

Om du har frågor, kontakta din läkare.

Graviditet och amning

- Ditt barn bör överväga att använda adekvat preventivmetod för att förhindra att bli gravid och fortsätta använda det minst 5 månader efter den sista behandlingen med Yuflyma.
- Om ditt barn är gravid, tror sig vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga hennes läkare innan hon använder detta läkemedel.
- Yuflyma ska endast användas under graviditet, om det behövs.
- Enligt en graviditetsstudie fanns ingen ökad risk för fosterskador när mamman hade fått Yuflyma under graviditeten, jämfört med mammor med samma sjukdom som inte använt Yuflyma.
- Yuflyma kan användas under amning.
- Om ditt barn får Yuflyma under sin graviditet, så kan hennes nyfödda barn ha en ökad risk för att få en infektion.
- Det är viktigt att du berättar för bebisens läkare och annan sjukvårdspersonal om att mamman använt Yuflyma under sin graviditet, innan det nyfödda barnet ska vaccineras. För mer information om vacciner, se avsnittet ”Varningar och försiktighet”.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Yuflyma innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) natrium per 0,2 ml dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Yuflyma

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

De rekommenderade doserna av Yuflyma för varje godkänt användningsområde visas i tabellen nedan. Läkaren kan förskriva en annan styrka av Yuflyma om ditt barn behöver en annan dosering.

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

Entesitrelaterad artrit

Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar
Vuxna, ungdomar och barn från 6 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Ej tillämpligt
Barn och ungdomar från 6 års ålder som väger från 15 kg upp till 30 kg	20 mg varannan vecka	Ej tillämpligt

Barn och ungdomar med plackpsoriasis		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar
Barn och ungdomar 4-17 år som väger 30 kg eller mer	Startdos på 40 mg, följt av 40 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Ej tillämpligt
Barn och ungdomar 4-17 år som väger från 15 kg upp till 30 kg	Startdos på 20 mg, följt av 20 mg en vecka senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.	Ej tillämpligt

Barn och ungdomar med Crohns sjukdom		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar
Barn och ungdomar 6-17 år som väger 40 kg eller mer	Startdos på 80 mg, följt av 40 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs, kan ditt barns läkare förskriva en startdos på 160 mg, följt av 80 mg två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 40 mg varannan vecka.	Ditt barns läkare kan öka doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka
Barn och ungdomar 6-17 år som väger mindre än 40 kg	Startdos på 40 mg, följt av 20 mg två veckor senare. Om ett snabbare svar krävs, kan ditt barns läkare förskriva en startdos på 80 mg, följt av 40 mg två veckor senare. Därefter är den vanliga dosen 20 mg varannan vecka.	Ditt barns läkare kan öka doseringen till 20 mg varje vecka

Barn och ungdomar med uveit		
Ålder eller kroppsvikt	Hur mycket och hur ofta ska det tas?	Anmärkningar
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger mindre än 30 kg	20 mg varannan vecka	Läkaren kan ordinera en startdos på 40 mg som ges en vecka före

		starten av den vanliga dosen på 20 mg varannan vecka. Yuflyma rekommenderas användas tillsammans med metotrexat.
Barn och ungdomar från 2 års ålder som väger 30 kg eller mer	40 mg varannan vecka	Din läkare kan förskriva en första dos på 80 mg som ska ges en vecka före starten av den vanliga dosen om 40 mg varannan vecka. Yuflyma rekommenderas för användning i kombination med metotrexat.

Administreringssätt och administreringsväg

Yuflyma administreras genom injektion under huden (subkutan injektion).

Detaljerade instruktioner om hur du ger injektionen med Yuflyma finns i avsnitt 7 ”Bruksanvisning”.

Om du använt för stor mängd av Yuflyma

Om du av råkar injicera Yuflyma oftare än läkare eller apotekspersonal har ordinerat, kontakta läkare eller apotekspersonal och berätta för dem att ditt barn har tagit för mycket. Ta alltid med dig läkemedlets ytterkartong, även om den är tom.

Om du har glömt att använda Yuflyma

Om du glömmer att ge ditt barn en injektion, ska du ge en dos av Yuflyma så snart du kommer ihåg detta. Ge sedan ditt barn nästa dos på bestämda dagen som du skulle ha gjort, om du inte hade glömt bort en dos.

Om du slutar att använda Yuflyma

Beslutet att sluta använda Yuflyma ska diskuteras med läkare. Ditt barns symtom kan återkomma om han/hon slutar använda Yuflyma.

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

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. De flesta biverkningar är lindriga till måttliga. Vissa kan dock vara allvarliga och kräva behandling. Biverkningar kan förekomma upp till minst 4 månader efter den sista injektionen med Yuflyma.

Tala omedelbart om för din läkare om du märker något av följande

- svåra utslag, nässelutslag eller andra tecken på allergisk reaktion
- svullnad i ansikte, händer, fötter
- svårigheter att andas eller svälja
- andfäddhet vid fysisk aktivitet eller när du ligger ner, eller svullna fötter

Tala med din läkare så snart som möjligt, om du märker något av följande

- tecken på infektion såsom feber, illamående, sår, tandproblem, sveda när du kissar
- svaghets- eller trötthetskänsla
- hosta
- pirrningar
- domningar
- dubbelseende
- svaghet i armar och/eller ben
- en bula eller öppet sår som inte läker
- tecken och symtom som tyder på blodsjukdomar såsom ihållande feber, blåmärken, blödning, blekhet

Symtomen som beskrivs ovan kan vara tecken på de biverkningar som anges nedan och som har observerats med Yuflyma.

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

- reaktioner vid injektionsstället (inklusive smärta, svullnad, rodnad eller klåda)
- luftvägsinfektioner (inklusive förkylning, rinnande näsa, bihåleinfektion, lunginflammation)
- huvudvärk
- buksmärta
- illamående och kräkningar
- utslag
- muskuloskeletal smärta

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

- allvarliga infektioner (inklusive blodförgiftning och influensa)
- tarminfektioner (inklusive gastroenterit)
- hudinfektioner (inklusive cellulit och bältros)
- öroninfektioner
- infektioner i munnen (inklusive tandinfektioner och munsår)
- infektioner i fortplantningsorganen
- urinvägsinfektion
- svampinfektioner
- ledinfektioner
- godartade tumörer
- hudcancer
- allergiska reaktioner (inklusive säsongsbunden allergi)
- uttorkning
- humörsvängningar (inklusive depression)
- ångest
- sömnsvårigheter
- känselstörningar som pirrningar, stickningar eller domningar
- migrän
- nervrotskompression (inklusive smärta i nedre delen av ryggen och bensmärta)
- synstörningar
- ögoninflammation

- inflammation i ögonlocket och ögonsvullnad
- yrsel eller känsla av att allt snurrar (vertigo)
- känsla av att hjärtat slår snabbt
- högt blodtryck
- rodnad
- hematom (blodansamling utanför blodkärlen)
- hosta
- astma
- andnöd
- blödning i mag-tarmkanalen
- dyspepsi (matsmältningsbesvär, uppsvälldhet, halsbränna)
- refluxsjukdom (bakåtförflöde av magsaft upp i matstrupen)
- sicca-syndrom (inklusive torra ögon och torr mun)
- klåda
- kliande utslag
- blåmärken
- inflammation i huden (såsom eksem)
- finger- och tånaglar som går sönder
- ökad svettning
- håravfall
- nyttillkommen eller förvärrad psoriasis
- muskelspasmer
- blod i urinen
- njurproblem
- bröstsmärta
- ödem (svullnad)
- feber
- minskning i antalet trombocyter (blodplättar) i blodet, vilket ökar risken för blödningar eller blåmärken
- försämrad läkning

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

- opportunistiska infektioner (vilket inkluderar tuberkulos och andra infektioner som uppstår när försvaret mot sjukdomar är nedsatt)
- neurologiska infektioner (inklusive virusorsakad hjärnhinneinflammation)
- ögoninfektioner
- bakteriella infektioner
- divertikulit (inflammation och infektion i tjocktarmen)
- cancer
- cancer som påverkar lymfsystemet
- melanom (hudcancer)
- immunsjukdomar som kan påverka lungorna, huden och lymfkörtlarna (uppträder oftast som sarkoidos)
- vaskulit (inflammation i blodkärl)
- tremor (skakningar)
- neuropati (nervsjukdom)
- stroke
- hörselnedsättning, surrande ljud i öronen
- känsla av att hjärtat slår oregelbundet, t.ex. överhoppade slag

- hjärtproblem som kan orsaka andfåddhet eller svullna vrister
- hjärtattack
- en säck i väggen på en större artär, inflammation och blodpropp i en ven, blockering av ett blodkärl
- lungsjukdomar som orsakar andfåddhet (inklusive inflammation)
- lungemboli (blockering i en lungartär)
- pleurautgjutning (onormal ansamling av vätska i utrymmet mellan lungsäcken och lungan)
- inflammation i bukspottkörteln som orsakar svår smärta i buken och ryggen
- svårighet att svälja
- ansiktsödem (svullnad i ansiktet)
- gallblåseinflammation, gallstenar
- fettlever
- nattliga svettningar
- ärr
- onormal muskelnedbrytning
- systemisk lupus erythematosus (inklusive inflammation i hud, hjärta, lungor, leder och andra organsystem)
- sömnavbrott
- impotens
- inflammationer

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

- leukemi (cancer som påverkar blodet och benmärgen)
- allvarlig allergisk reaktion med chock
- multipel skleros
- nervsjukdomar (såsom ögonnervsinflammation och Guillain-Barrés syndrom som kan orsaka muskelsvaghet, onormala känselupplevelser, pinnningar i armar och överkropp)
- hjärtat slutar pumpa
- lungfibros (ärrbildning i lungan)
- tarmperforation (hål i tarmen)
- hepatit (inflammation i levern)
- återaktivering av hepatit B
- autoimmun hepatit (inflammation i levern orsakad av kroppens eget immunsystem)
- kutan vaskulit (inflammation i hudens blodkärl)
- Stevens-Johnsons syndrom (tidiga symtom inkluderar sjukdomskänsla, feber, huvudvärk och utslag)
- ansiktsödem (svullnad i ansiktet) i samband med allergiska reaktioner
- erythema multiforme (inflammatoriska hudutslag)
- lupusliknande syndrom
- angioödem (lokal svullnad av huden)
- lichenoid hudreaktion (kliande rödlila hudutslag)

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- hepatosplenärt T-cellslymfom (en sällsynt form av blodcancer som ofta är dödlig)
- Merkelcellskarcinom (en typ av hudcancer)
- Kaposi sarkom, en sällsynt cancerform relaterad till infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom uppträder oftast som lila förändringar på huden.
- leversvikt

- försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (kännetecknas av hudutslag åtföljt av muskelsvaghet)
- Viktökning (för de flesta patienter var viktökningen liten)

Vissa biverkningar som observerats med Yuflyma kanske inte har några symtom och kan endast upptäckas genom blodprover. Dessa omfattar:

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

- låga halter av vita blodkroppar i blodet
- låga halter av röda blodkroppar i blodet
- ökade blodfetter
- förhöjda halter av leverenzymmer i blodet

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

- höga halter av vita blodkroppar i blodet
- låga halter av blodplättar i blodet
- ökad mängd urinsyra i blodet
- onormala blodvärden för natrium
- låga kalciumhalter i blodet
- låga fosfathalter i blodet
- högt blodsocker
- höga halter av laktatdehydrogenas i blodet
- autoantikroppar i blodet
- låg kaliumhalt i blodet

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

- förhöjda halter av bilirubin i blodet (blodprov av levern)

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

- låga halter av vita blodkroppar, röda blodkroppar och trombocyter i blodet

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 Yuflyma ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten/kartongen efter EXP.

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

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Alternativ förvaring:

När det behövs (till exempel när du reser) kan en enstaka förfylld Yuflyma-spruta förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 31 dagar – se till att skydda den från ljus. När sprutan tagits ut ur kylskåpet för förvaring i rumstemperatur **måste den användas inom 31 dagar eller kasseras**, även om den sätts tillbaka i kylskåpet.

Du ska anteckna datumet då sprutan tas ut ur kylskåpet för första gången och datumet efter vilket den ska kasseras.

Läkemedlet ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är adalimumab.

Övriga innehållsämnen är ättiksyra, natriumacetattrihydrat, glycin, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Yuflyma 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta tillhandahålls som en steril lösning med 20 mg adalimumab upplöst i 0,2 ml lösning.

Yuflyma förfylld spruta är en glasspruta som innehåller en lösning av adalimumab.

Förpackningen med 1 förfylld spruta levereras med 2 spritsuddar (1 reserv).

Förpackningen med 2 förfylld spruta levereras med 2 spritsuddar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungern

Tillverkare

Nuvisan France SARL

2400 Route des Colles

06410 Biot

Frankrike

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Tyskland

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Tyskland

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spanien

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Denna bipacksedel ändrades senast .

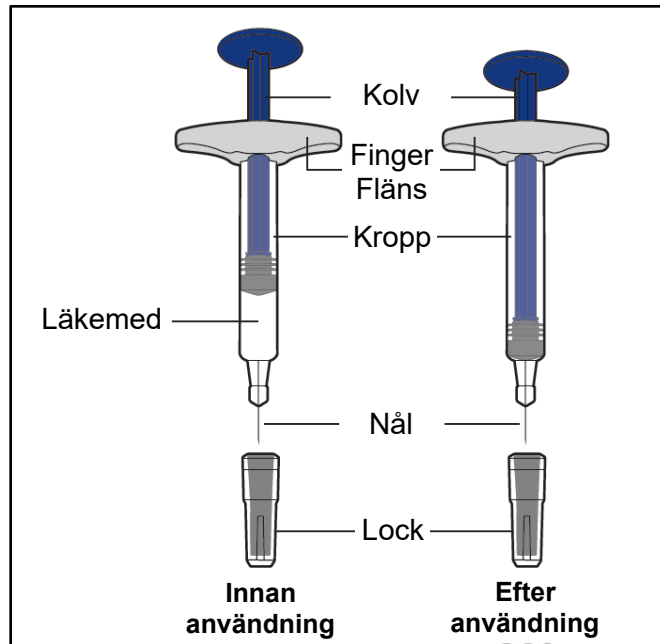
Övriga informationskällor

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

7. Bruksanvisning

- Följande instruktioner förklarar hur du ger ditt barn en subkutan Yuflymainjektion med den förfyllda sprutan. Läs först alla instruktioner noggrant och följ dem sedan steg för steg.
- Du kommer att instrueras av din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om tekniken för injicering.
- Försök **inte** att injicera ditt barn förrän du är säker på att du förstår hur man förbereder och ger injektionen.
- Efter genomgången träning kan injektionen ges av ditt barn eller av en annan person, till exempel en familjemedlem eller vän.
- Använd varje förfylld spruta för endast en injektion.

Yuflyma förfylld spruta



Figur A

Använd inte den förfyllda sprutan om:

- den är sprucken eller skadad.
- utgångsdatumet har passerats
- den tappats på ett hårt underlag

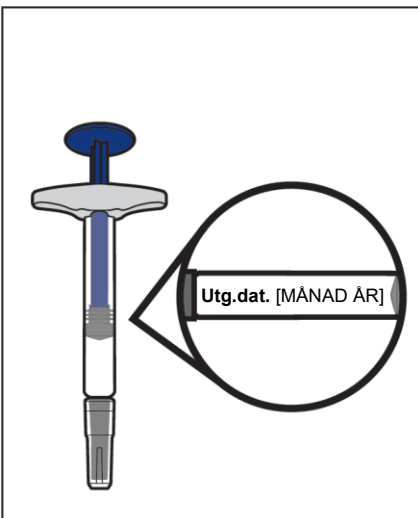
Ta inte av nålskyddet förrän precis före injektionen. Förvara Yuflyma utom syn- och räckhåll för barn.

1. Samla ihop tillbehören för injektionen

- Förbered en ren, plan yta, t.ex. ett bord eller en bänkskiva, i ett väl upplyst område.
- Ta ut 1 förfylld spruta ur kartongen som du förvarar i ditt kylskåp.
 - Håll i den förfyllda sprutans kropp när du tar ut den ur kartongen. **Rör inte** kolvstången och locket.
- Se till att du har följande tillbehör:
 - Förfylld spruta
 - Sprintsudd

Ingår inte i kartongen:

- Bomullstuss eller gasvävskompress
- Självhäftande bandage
- Behållare för stickande och skärande avfall



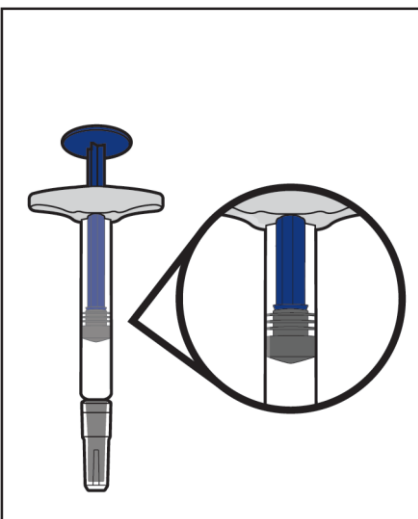
Figur B

2. Inspektera den förfyllda sprutan

- a. Se till att du har rätt läkemedel (Yuflyma) och dos.
- b. Titta på den förfyllda sprutan och se till att den inte är sprucken eller skadad.
- c. Kontrollera utgångsdatumet på etiketten på den förfyllda sprutan.

Använd **inte** den förfyllda sprutan om:

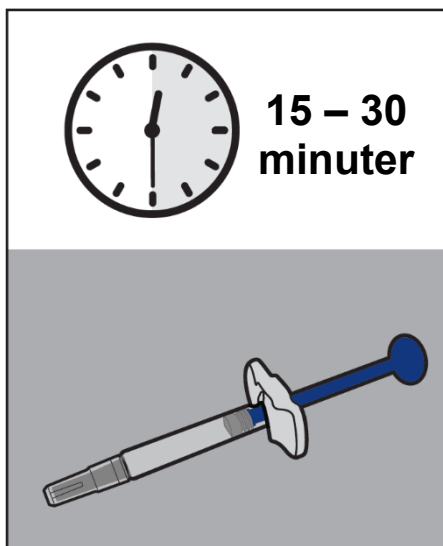
- den är sprucken eller skadad
- utgångsdatumet har passerats
- den tappats på ett hårt underlag.



Figur C

3. Inspektera läkemedlet

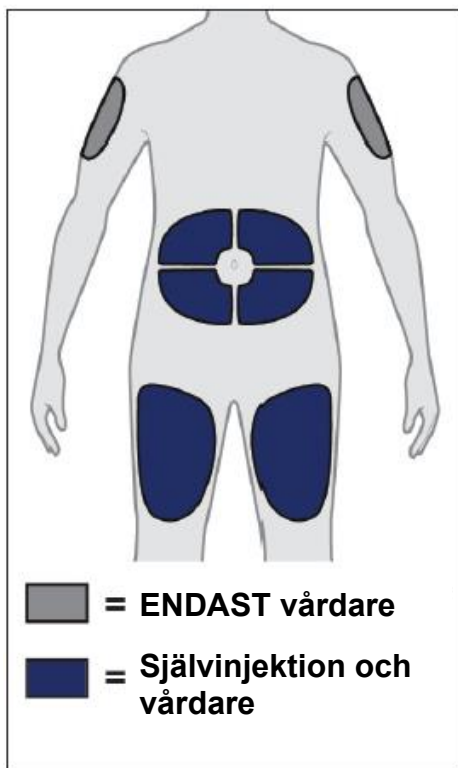
- a. Titta på läkemedlet och kontrollera att vätskan är klar, färglös till svagt brun och fri från partiklar.
- Använd **inte** den förfyllda sprutan om vätskan är missfärgad (gul eller mörkbrun), grumlig eller innehåller partiklar.
 - Du kan se luftbubblor i vätskan. Detta är normalt.



Figur D

4. Vänta 15 till 30 minuter

- a. Låt den förfyllda sprutan stå i rumstemperatur i 15 till 30 minuter så att den hinner värmas upp.
 - Värm **inte** den förfyllda sprutan med värmekällor såsom varmt vatten eller en mikrovågsugn.



Figur E

5. Välj ett lämpligt injektionsställe

- a. Du kan injicera i:
 - framsidan av låren.
 - ditt barns buken, förutom 5 cm (2 tum) runt naveln.
 - det yttre området av överarmen (ENDAŠT om du är vårdare).
 - Injicera **inte** i hud som ligger inom 5 cm (2 tum) från naveln eller i hud som är röd, hård, öm, skadad, har blåmärken eller ärr.
 - Om ditt barn har psoriasis, injicera **inte** direkt i några upphöjda, tjocka, röda eller fjällande hudfläckar eller hud.
 - Injicera **inte** genom dina kläder.

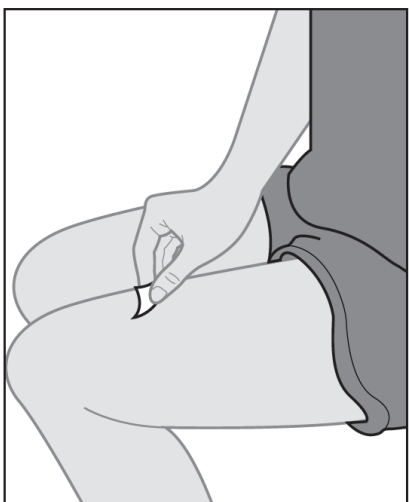
b. Roter (byt) injektionsställe varje gång du ger en injektion. Varje nytt injektionsställe ska vara minst 3 cm (1,2 tum) från det injektionsställe du använde tidigare.



Figur F

6. Tvätta händerna

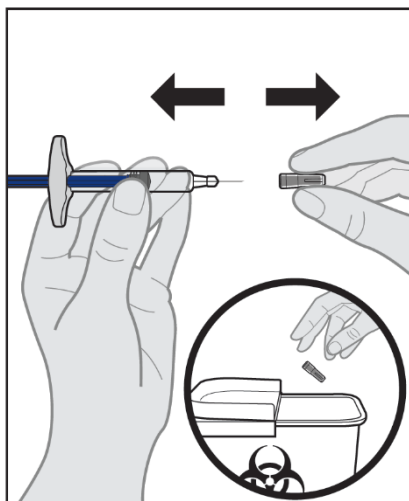
- a. Tvätta händerna med tvål och vatten och torka dem noggrant.



Figur G

7. Rengör injektionsstället

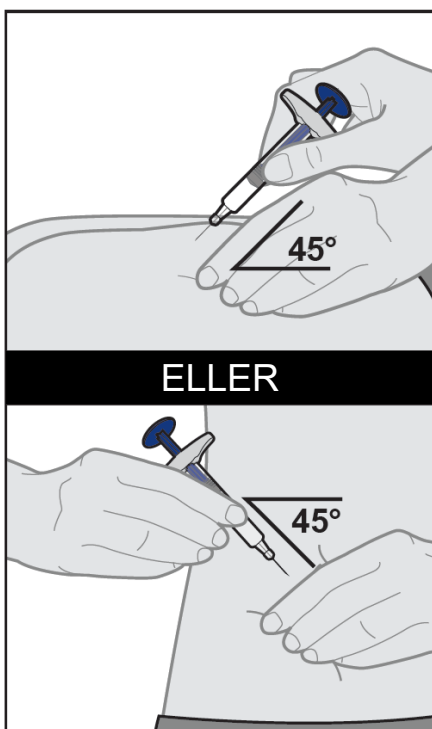
- a. Rengör injektionsstället med en spritsudd med en cirkelformad rörelse
 - b. Låt huden torka innan du ger injektionen.
- Blås inte på **eller** vidrör injektionsstället igen innan injektionen ges.
 - Det är **normalt** att se en droppe vätska på toppen av nålen



Figur H

8. Ta bort locket

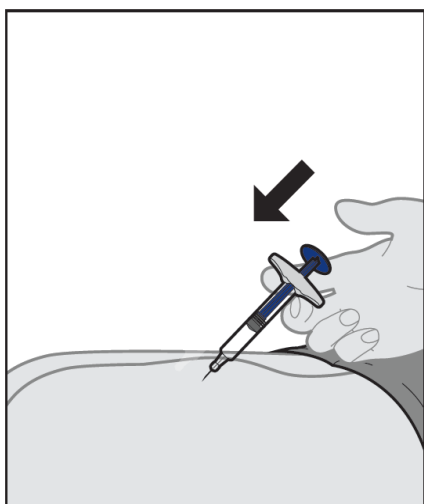
- b. Ta bort locket genom att hålla i den förfyllda sprutans kropp med en hand. Dra försiktigt locket rakt av med den andra handen.
- **Dra inte** tillbaka kolvstången när som helst
 - **Ta inte** bort locket förrän du är redo att ge injektionen
 - Rör **inte** nålen. Det kan leda till nålsticksskador.
 - Sätt **inte** tillbaka locket på den förfyllda sprutan. Kasta omedelbart locket i behållaren för stickande och skärande avfall.
 - Det är normalt att se en droppe vätska på toppen av nålen



Figur I

9. För in den förfyllda sprutan på injektionsstället

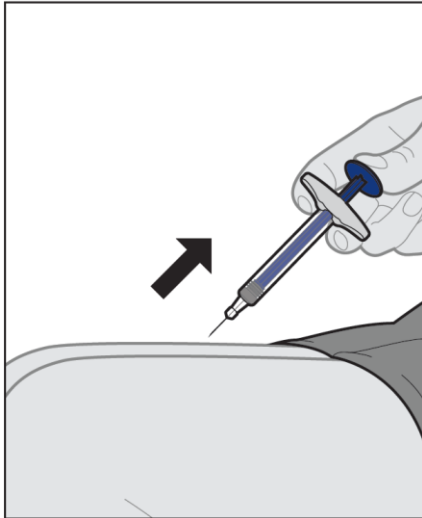
- Nyp försiktigt tag i ett hudveck vid injektionsstället med en hand.
- Håll den förfyllda sprutan i dess kropp och för in nålen helt i hudvecket, med en vinkel på 45 grader, med en snabb och "pilkastningsliknande" rörelse.



Figur J

10. Ge injektionen

- När nålen har förts in, släpper du det nypta hudvecket.
 - Tryck långsamt in kolven hela vägen tills all vätska har injicerats och sprutan är tom.
- Ändra **inte** den förfyllda sprutans läge efter att injektionen har påbörjats.

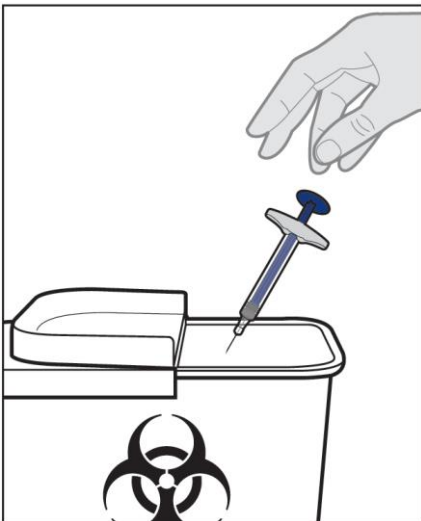


Figur K

11. Ta bort den förfyllda sprutan från injektionsstället och sköt om injektionsstället

- a. När den förfyllda sprutan är tom, ta bort den förfyllda sprutan från huden med samma vinkel som den fördes in med.
- b. Sköt om injektionsstället genom att försiktigt trycka, inte gnida, en bomullstuss eller gasvävskompress på platsen och applicera vid behov ett självhäftande förband. Viss blödning kan uppstå.

- Återanvänd **inte** den förfyllda sprutan.
- Vidrör **inte** nålen.
- Gnid **inte** på injektionsstället.



Figur L

12. Kassera den förfyllda sprutan

- Sätt **inte** på locket på den förfyllda sprutan igen.
 - c. Kassera den använda förfyllda sprutan i en särskild behållare för stickande och skärande avfall föremål enligt instruktioner från din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.
 - d. spritsudd och förpackningen kan slängas i hushållsavfall.
- Förvara alltid den förfyllda sprutan och avfallsbehållaren för speciella vassa föremål utom syn- och räckhåll för barn.