

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

Utgått markedsføringstillatelse

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Kromeya 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
Kromeya 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Kromeya 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver 0,8 ml endose ferdigfylt sprøyte inneholder 40 mg adalimumab.

Kromeya 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Hver 0,8 ml endose ferdigfylt penn inneholder 40 mg adalimumab.

Adalimumab er et rekombinant humant monoklonalt antistoff produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Klar, fargeløs oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt

Kromeya i kombinasjon med metotreksat er indisert til:

- behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter når responsen på sykdomsmodifiserende antireumatiske legemidler inkludert metotreksat ikke har vært tilstrekkelig.
- behandling av alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt hos voksne som ikke tidligere er behandlet med metotreksat.

Kromeya kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller når behandling med metotreksat ikke er egnet.

Gitt i kombinasjon med metotreksat har adalimumab vist seg å redusere progresjonshastigheten av leddskaden, målt ved røntgenundersøkelser, og å forbedre den fysiske funksjon.

## Juvenil idiopatisk artritt

### *Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt*

Kromeya i kombinasjon med metotreksat er indisert til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos pasienter over 2 år, som har respondert utilstrekkelig på ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Kromeya kan gis som monoterapi i tilfelle intoleranse mot metotreksat, eller når fortsettelse av behandling med metotreksat ikke er hensiktsmessig (for effekt ved monoterapi se pkt. 5.1) Adalimumab er ikke studert hos pasienter under 2 år.

### *Entesittrelatert artritt*

Kromeya er indisert til behandling av aktiv entesittrelatert artritt hos pasienter over 6 år, som har respondert utilstrekkelig på eller som er intolerante overfor konvensjonell terapi (se pkt. 5.1).

## Aksial spondylartritt

### *Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)*

Kromeya er indisert til behandling av voksne med alvorlig aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), og som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi.

### *Aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt*

Kromeya er indisert til behandling av voksne med alvorlig aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, men med objektive tegn på inflammasjon vist ved økt CRP og/eller MRI, som har respondert utilstrekkelig eller er intolerante overfor ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler.

## Psoriasisartritt

Kromeya er indisert til behandling av aktiv og progredierende psoriasisartritt hos voksne når responsen på tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler ikke har vært tilfredsstillende. Adalimumab har vist å redusere progresjonshastighet av perifer leddskade, målt ved røntgen, hos pasienter med polyartikulære, symmetriske undergrupper av sykdommen (se pkt. 5.1) og å forbedre fysisk funksjon.

## Psoriasis

Kromeya er indisert til behandling av moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos voksne pasienter som er kandidater for systemisk behandling.

## Pediatrik plakkpsoriasis

Kromeya er indisert til behandling av alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos barn og ungdom over 4 år, som har respondert utilstrekkelig på eller som er uegnede kandidater for topikal behandling og lysbehandling.

## Crohns sykdom

Kromeya er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom hos voksne pasienter som ikke har respondert på en fullstendig og adekvat behandling med kortikosteroid og/eller immunsuppressivt legemiddel, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slik behandling.

### Pediatrisk Crohns sykdom

Kromea er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom hos pediatriske pasienter (over 6 år), som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi inkludert primær ernæringsterapi og et kortikosteroid og/eller et immunmodulerende legemiddel, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger.

### Ulcerøs kolitt

Kromea er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos voksne pasienter som har hatt utilstrekkelig respons på konvensjonell behandling inklusive kortikosteroider og 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA), eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger.

### Uveitt

Kromea er indisert til behandling av ikke-infeksiøs intermediær, posterior og perivitt hos voksne pasienter som har utilstrekkelig respons på kortikosteroider, hos pasienter med behov for kortikosteroid-sparende midler eller hos pasienter der behandling med kortikosteroid ikke er egnet.

### Pediatrisk uveitt

Kromea er indisert til behandling av pediatrisk kronisk ikke-infeksiøs fremre uveitt hos pasienter over 2 år, som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor konvensjonell behandling, eller der konvensjonell behandling ikke er hensiktsmessig.

## **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandling med Kromea bør startes opp og overvåkes av spesialistlege med erfaring i diagnostikk og behandling av tilstander der Kromea er indisert. Oftalmologer rådes til å konsultere en passende spesialist før oppstart av behandling med Kromea (se pkt. 4.4). Pasienter som behandles med Kromea bør gis et pasientkort med sikkerhetsinformasjon.

Etter opplæring i injeksjonsteknikk kan pasientene selv injisere Kromea dersom legen mener det er forsvarlig, og med den nødvendige medisinske oppfølging.

Under behandling med Kromea bør annen samtidig terapi (f.eks. kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler) være optimalisert.

### Dosering

#### *Revmatoid artritt*

Anbefalt dose av Kromea til voksne pasienter med revmatoid artritt er en enkeltdose 40 mg adalimumab gitt som subkutan injeksjon annenhver uke. Det bør fortsettes med metotreksat under behandling med Kromea.

Glukokortikoider, salisylater, ikke-steroid antiinflammatoriske midler eller smertestillende midler kan fortsatt gis under behandling med Kromea. Når det gjelder kombinasjon med andre sykdomsmodifiserende legemidler enn metotreksat, se pkt. 4.4 og 5.1.

Ved monoterapi, kan noen pasienter som opplever en reduksjon i respons på Kromea 40 mg annenhver uke ha nytte av en økning i dosering til 40 mg adalimumab hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Tilgjengelige data tyder på at klinisk respons vanligvis oppnås innen 12 ukers behandling. Videre behandling av en pasient som ikke har respondert innen denne perioden bør overveies.

Kromeya kan være tilgjengelig i andre formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

### Doseopphold

Et doseopphold kan være nødvendig, for eksempel før operasjon eller hvis alvorlige infeksjoner oppstår.

Tilgjengelige data viser at reintroduksjon med adalimumab etter et opphold på 70 dager eller lenger vil føre til samme kliniske respons og sikkerhetsprofil som før oppholdet.

### *Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt og psoriasisartritt*

Anbefalt dose av Kromeya til pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt og psoriasisartritt er en enkelt dose 40 mg adalimumab gitt som subkutan injeksjon annenhver uke.

Tilgjengelige data tyder på at klinisk respons vanligvis oppnås innen 12 ukers behandling. Videre behandling av en pasient som ikke har respondert innen denne perioden bør overveies.

### *Psoriasis*

Anbefalt startdose av Kromeya til voksne pasienter er 80 mg gitt subkutan etterfulgt av 40 mg subkutan etter en uke, og deretter 40 mg annenhver uke.

Videre behandling utover 16 uker bør nøye overveies hos pasienter som ikke responderer innen denne perioden.

Utover 16 uker, kan pasienter med utilstrekkelig respons på Kromeya 40 mg annenhver uke ha nytte av en økning i dosering til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. Nytt og risiko ved fortsatt ukentlig behandling med 40 mg eller 80 mg annenhver uke bør revurderes nøye hos en pasient med en utilstrekkelig respons etter økningen i dosering (se pkt. 5.1). Dersom tilstrekkelig respons oppnås med 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke, kan doseringen deretter reduseres til 40 mg annenhver uke.

Kromeya kan være tilgjengelig i andre formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

### *Crohns sykdom*

Anbefalt induksjonsregime med Kromeya hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom er 80 mg initialt (ved uke 0) etterfulgt av 40 mg ved uke 2. Dersom det er behov for rask behandlingsrespons kan et regime med 160 mg i uke 0 (gitt som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller to 40 mg injeksjoner per dag på to påfølgende dager), og 80 mg i uke 2 (gitt som to 40 mg injeksjoner på en dag), brukes med viten om at risikoen for bivirkninger er høyere under induksjonen.

Etter induksjon er anbefalt dose 40 mg annenhver uke via subkutan injeksjon. Hvis en pasient har seponert Kromeya og sykdomssymptomer kommer tilbake, kan Kromeya reintroduceres. Det er lite erfaring med reintroduksjon av Kromeya mer enn 8 uker etter forrige dose.

I løpet av vedlikeholdsbehandling kan kortikosteroider gradvis seponeres i henhold til kliniske retningslinjer.

Enkelte pasienter som opplever en reduksjon i respons på Kromeya 40 mg annenhver uke kan ha nytte av en økning i dosering til 40 mg Kromeya hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Noen pasienter som ikke responderer innen uke 4 kan ha nytte av fortsatt behandling til og med uke 12. Fortsettelse av behandling bør overveies nøye hos pasienter som ikke responderer i løpet av denne tiden.

Kromeya kan være tilgjengelig i andre formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

#### *Ulcerøs kolitt*

Anbefalt induksjonsregime med Kromeya hos voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt er 160 mg ved uke 0 (gitt som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller som to 40 mg injeksjoner per dag på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg ved uke 2 (gitt som to 40 mg injeksjoner på en dag). Etter induksjon er anbefalt dose 40 mg annenhver uke via subkutan injeksjon.

I løpet av vedlikeholdsbehandling kan kortikosteroider gradvis seponeres i henhold til kliniske retningslinjer.

Enkelte pasienter som opplever en reduksjon i respons på Kromeya 40 mg annenhver uke, kan ha nytte av en økning i dosering til 40 mg Kromeya hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Tilgjengelige data tyder på at klinisk respons vanligvis oppnås innen 2-8 ukers behandling. Behandling med Kromeya bør ikke fortsette hos pasienter som ikke responderer i løpet av denne tiden.

Kromeya kan være tilgjengelig i andre formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

#### *Uveitt*

Anbefalt startdose av Kromeya til voksne pasienter med uveitt er 80 mg etterfulgt av 40 mg etter en uke, og deretter 40 mg annenhver uke. Det er begrenset erfaring med oppstart av behandling med adalimumab alene. Behandling med Kromeya kan startes i kombinasjon med kortikosteroider og/eller med andre ikke-biologiske immunmodulerende midler. To uker etter oppstart av behandling med Kromeya kan samtidig behandling med kortikosteroider trappes ned i henhold til klinisk praksis.

Det anbefales at nytte og risiko ved fortsatt langtidsbehandling vurderes årlig (se pkt. 5.1).

Kromeya kan være tilgjengelig i andre formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre*

Det er ikke nødvendig med justering av dosen.

##### *Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon*

Adalimumab er ikke undersøkt hos disse pasientpopulasjonene. Ingen doseanbefaling kan gis.

##### *Pediatrik populasjon*

##### Juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt fra 2 års alder.

Anbefalt dose av Kromeaya til pasienter over 2 år med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt, er basert på kroppsvekt (tabell 1). Kromeaya administreres som subkutan injeksjon annenhver uke.

**Tabell 1. Kromeyadosering for pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt**

<b>Kroppsvekt</b>	<b>Dosering</b>
10 kg til < 30 kg	20 mg annenhver uke
≥ 30 kg	40 mg annenhver uke

Tilgjengelige data viser at klinisk respons vanligvis oppnås innen 12 uker. Fortsettelse av behandlingen hos pasienter som ikke responderer innen denne perioden, bør vurderes nøye.

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos pasienter under 2 år ved denne indikasjonen.

Kromeaya kan være tilgjengelig i andre formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

#### Entesittrelatert artritt

Anbefalt dose av Kromeaya til pasienter med entesittrelatert artritt over 6 år er basert på kroppsvekt (tabell 2). Kromeaya administreres som subkutan injeksjon annenhver uke.

**Tabell 2. Kromeyadosering for pasienter med entesittrelatert artritt**

<b>Kroppsvekt</b>	<b>Dosering</b>
15 kg til < 30 kg	20 mg annenhver uke
≥ 30 kg	40 mg annenhver uke

Adalimumab er ikke undersøkt hos pasienter under 6 år med entesittrelatert artritt.

Kromeaya kan være tilgjengelig i andre formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

#### Pediatrik plakkpsoriasis

Den anbefalte Kromeyadoseringen for pasienter fra 4 til 17 år med plakkpsoriasis er basert på kroppsvekt (tabell 3). Kromeaya administreres som subkutan injeksjon.

**Tabell 3. Kromeyadosering for pediatriske pasienter med plakkpsoriasis**

<b>Kroppsvekt</b>	<b>Dosering</b>
15 kg til < 30 kg	Startdose på 20 mg, etterfulgt av 20 mg gitt annenhver uke fra én uke etter startdosen
≥ 30 kg	Startdose på 40 mg, etterfulgt av 40 mg gitt annenhver uke fra én uke etter startdosen

Fortsettelse av behandlingen hos pasienter som ikke responderer innen 16 uker, bør vurderes nøye.

Hvis re-behandling med Kromeaya er indisert, bør doseringsanbefalinger ovenfor følges.

Sikkerhet ved bruk av adalimumab hos pediatriske pasienter med plakkpsoriasis er undersøkt i gjennomsnittlig 13 måneder.

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 4 år ved denne indikasjonen.

Kromeya kan være tilgjengelig i andre formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

#### Pediatrik Crohns sykdom

Anbefalt dose av Kromeya for pasienter fra 6 til 17 år med Crohns sykdom er basert på kroppsvekt (tabell 4). Kromeya administreres som subkutan injeksjon.

**Tabell 4. Kromeyadosering for pediatriske pasienter med Crohns sykdom**

<b>Kroppsvekt</b>	<b>Startdose</b>	<b>Vedlikeholdsdose fra uke 4</b>
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>40 mg ved uke 0 og 20 mg ved uke 2</li></ul> <p>Dersom det er behov for raskere respons på behandlingen og med viten om at bivirkningsrisiko kan være høyere ved bruk av høyere startdose, kan følgende dosering benyttes:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2</li></ul>	20 mg annenhver uke
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2</li></ul> <p>Dersom det er behov for raskere respons på behandlingen og med viten om at bivirkningsrisiko kan være høyere ved bruk av høyere startdose, kan følgende dosering benyttes:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2</li></ul>	40 mg annenhver uke

Pasienter som opplever utilstrekkelig respons kan ha nytte av en økning i dosering:

- < 40 kg: 20 mg hver uke
- ≥ 40 kg: 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke

Fortsettelse av behandlingen hos pasienter som ikke responderer innen uke 12, bør vurderes nøye.

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 6 år ved denne indikasjonen.

Kromeya kan være tilgjengelig i andre formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

#### Pediatrik uveitt

Anbefalt dose av Kromeya hos pediatriske pasienter med uveitt over 2 år er basert på kroppsvekt (tabell 5). Kromeya administreres som subkutan injeksjon.

Det foreligger ikke erfaring med behandling av pediatrik uveitt med adalimumab uten samtidig behandling med metotreksat.

**Tabell 5. Kromeyadosering for pediatriske pasienter med uveitt**

<b>Kroppsvekt</b>	<b>Dosering</b>
< 30 kg	20 mg annenhver uke i kombinasjon med metotreksat
≥ 30 kg	40 mg annenhver uke i kombinasjon med metotreksat



Når behandling med Kromea startes opp, kan en induksjonsdose på 40 mg for pasienter < 30 kg eller 80 mg for pasienter ≥ 30 kg administreres én uke før oppstart av vedlikeholdsbehandling. Det foreligger ingen kliniske data vedrørende bruk av en induksjonsdose av adalimumab hos barn < 6 år (se pkt. 5.2).

Det er ikke relevant å bruke Kromea hos barn under 2 år ved denne indikasjonen.

Det anbefales at nytte og risiko ved varig langtidsbehandling vurderes årlig (se pkt. 5.1).

Kromea kan være tilgjengelig i andre formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

#### Pediatrik ulcerøs kolitt

Sikkerhet og effekt av adalimumab hos barn i alderen 4-17 år har ikke blitt klarlagt. Ingen data er tilgjengelige. Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 4 år ved denne indikasjonen.

#### Psoriasisartritt og aksial spondylartritt inkludert ankyloserende spondylitt

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos den pediatriske populasjonen ved indikasjonene ankyloserende spondylitt og psoriasisartritt.

#### Administrasjonsmåte

Kromea administreres ved subkutan injeksjon. Fullstendig instruksjon for riktig bruk finnes i pakningsvedlegget.

Kromea er tilgjengelig i andre formuleringer.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv tuberkulose eller annen alvorlig infeksjon som sepsis, og opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.4).

Moderat til alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III/IV) (se pkt. 4.4).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Sporbarhet

For å bedre sporbarheten av biologiske legemidler, skal navnet og batchnummeret for det administrerte legemidlet registreres tydelig.

#### Infeksjoner

Pasienter som behandles med TNF-antagonister er mer mottagelige for alvorlige infeksjoner. Nedsatt lungefunksjon kan øke risikoen for å utvikle infeksjoner. Derfor må pasienter overvåkes nøye med henblikk på mulige infeksjoner - deriblant tuberkulose - før, under og etter behandling med Kromea. Da eliminering av adalimumab kan ta opptil fire måneder, bør overvåking fortsette ut denne perioden.

Behandling med Kromea bør ikke startes opp hos pasienter med aktive infeksjoner, inkludert kroniske eller lokaliserte infeksjoner, før infeksjonene er under kontroll. Hos pasienter som har vært utsatt for tuberkulose eller har reist i områder hvor det er høy risiko for tuberkulose eller endemiske

mykoser, som histoplasmose, koksidioidomykose eller blastomykose, skal nytte og risiko ved behandling med Kromeya avveies før start av behandlingen (se *Andre opportunistiske infeksjoner*).

Pasienter som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandling med Kromeya bør overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisering. Dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis, bør behandling med Kromeya seponeres og passende behandling med antimikrobielle eller antimykotiske legemidler bør startes inntil infeksjonen er under kontroll. Legen bør utvise varsomhet i forbindelse med bruk av Kromeya til pasienter som har hatt gjentatte infeksjoner eller som har underliggende lidelser som predisponerer for infeksjoner, inkludert samtidig bruk av immunsuppressive legemidler.

### *Alvorlige infeksjoner*

Alvorlige infeksjoner, inkludert sepsis, pga. bakterielle, mykobakterielle, invasive sopp-, parasitt-, virus- og andre opportunistiske infeksjoner som listeriose, legionellose og pneumocystose, er rapportert hos pasienter som behandles med adalimumab.

Andre alvorlige infeksjoner inklusive pneumoni, pyelonefritt, septisk artritt og sepsis er sett i kliniske studier. Sykehusinnleggelse eller fatale følger assosiert med infeksjoner er rapportert.

### *Tuberkulose*

Det er rapportert tilfeller av tuberkulose, inkludert reaktivering og nyoppstått tuberkulose, hos pasienter som behandles med adalimumab. Rapporter inkluderte tilfeller av pulmonær og ekstrapulmonær (dvs. disseminert) tuberkulose.

Alle pasienter må vurderes med henblikk på både aktiv eller inaktiv («latent») tuberkuløs infeksjon før behandling med Kromeya startes opp. Evalueringen bør omfatte en detaljert medisinsk vurdering av pasientenes tidligere historie med tuberkulose eller mulig tidligere eksponering for mennesker med aktiv tuberkulose samt tidligere og/eller pågående immunsuppressiv behandling. Passende screeningtester (dvs. tuberkulin hudprøve og thoraxrøntgen) bør gjennomføres hos alle pasienter (nasjonale anbefalinger kan brukes). Det anbefales at disse testene og testresultatene registreres i pasientkortet. Forskrivende leger bør være oppmerksom på risikoen for falske negative resultater av tuberkulintest, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller har immunsvikt.

Behandling med Kromeya skal ikke startes opp dersom det diagnostiseres aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3).

I alle situasjoner som er beskrevet under, bør behandlingens nytte-/risikoforhold vurderes nøye.

Hvis latent tuberkulose mistenkes, bør lege som er ekspert på tuberkulose konsulteres.

Hvis latent tuberkulose er diagnostisert må passende antituberkulose profylaksebehandling startes før behandling med Kromeya begynner, og i samsvar med lokale retningslinjer.

Bruk av antituberkulose profylaksebehandling bør også vurderes før start av behandling med Kromeya hos pasienter med flere eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose til tross for en negativ tuberkulosestest, og hos pasienter med en tidligere historie med latent eller aktiv tuberkulose hvor tilstrekkelig behandling ikke kan bekreftes.

Tilfeller av reaktivert tuberkulose har forekommet hos pasienter behandlet med adalimumab til tross for tuberkulose profylaksebehandling. Noen pasienter med vellykket behandling mot aktiv tuberkulose, har igjen utviklet tuberkulose under behandling med adalimumab.

Pasienter bør instrueres til å oppsøke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn/symptomer som tyder på tuberkuløs infeksjon (f.eks. vedvarende hoste, vekttap, lavgradig feber, slapphet) under eller etter behandling med Kromeya.

#### *Andre opportunistiske infeksjoner*

Opportunistiske infeksjoner, inkludert invasive soppinfeksjoner er observert hos pasienter som behandles med adalimumab. Disse infeksjonene har ikke konsekvent blitt gjenkjent hos pasienter som tar TNF-antagonister, noe som har ført til forsinkelser av hensiktsmessig behandling, noen ganger med fatale følger.

Hos pasienter som utvikler symptomer som feber, malaise, vekttap, svette, hoste, dyspné og/eller lungeinfiltrat eller andre alvorlige systemiske sykdommer med eller uten samtidig sjokk bør en invasiv soppinfeksjon mistenkes og behandling med Kromeya avbrytes omgående. Diagnostisering og håndtering av empirisk behandling med antimykotika hos disse pasientene, bør skje i samråd med en lege som har erfaring med å behandle pasienter med invasive soppinfeksjoner.

#### Reaktivering av hepatitt B

Reaktivering av hepatitt B har forekommet hos pasienter som behandles med TNF-antagonister inklusive adalimumab, og som er kroniske bærere av viruset (dvs. overflateantigen-positive). Noen tilfeller var fatale. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av Kromeya-behandling. For pasienter som testes positive for hepatitt B-infeksjon, anbefales det å konsultere en lege med ekspertise på behandling av hepatitt B.

HBV-bærere som krever behandling med Kromeya bør overvåkes nøye med hensyn på sykdomstegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandlingen og flere måneder etter avsluttet behandling. Tilstrekkelig data om behandling av pasienter som er HBV-bærere med antiviralterapi for å forebygge HBV-reaktivering, samtidig med TNF-antagonistterapi, er ikke tilgjengelig. Kromeya bør seponeres hos pasienter som utvikler HBV-reaktivering og effektiv antiviralterapi med passende støttebehandling bør startes.

#### Nevrologiske hendelser

TNF-antagonister, også adalimumab, er i sjeldne tilfeller satt i sammenheng med oppblussing eller forverring av kliniske symptomer og/eller radiografisk indikasjon på demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet, inkludert multipel sklerose og optikusnevritt, og perifer demyeliniserende sykdom, inkludert Guillain-Barré syndrom. Forskrivende lege bør utvise varsomhet når Kromeya vurderes til pasienter med tidligere eksisterende eller nylig oppståtte demyeliniserende sykdommer i det sentrale- eller perifere nervesystemet. Seponering av Kromeya bør vurderes dersom noen av disse sykdommene utvikles. Det er en kjent sammenheng mellom intermediær uveitt og demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet. Nevrologisk undersøkelse bør gjennomføres hos pasienter med ikke-infeksiøs intermediær uveitt før oppstart av behandling med Kromeya og regelmessig under behandlingen, for å sjekke for pre-eksisterende eller utviklende demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet.

#### Allergiske reaksjoner

Alvorlige allergiske reaksjoner forbundet med adalimumab var sjelden i kliniske studier. Ikke-alvorlige allergiske reaksjoner forbundet med adalimumab var mindre vanlige i kliniske studier. Rapporter på alvorlige allergiske reaksjoner, inklusive anafylaksi, har blitt mottatt etter administrasjon av adalimumab. Hvis det oppstår anafylaktiske reaksjoner eller annen alvorlig allergisk reaksjon, må administrasjonen av Kromeya seponeres umiddelbart og nødvendig behandling initieres.

#### Immunsuppresjon

I en studie med 64 pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med adalimumab, ble det ikke funnet bevis for nedsettelse av forsinket hypersensitivitet, nedsettelse av immunglobulinnivåer eller forandring av talte effektor T-, B-, NK-celler, monocytter/makrofager og nøytrofiler.

### Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

I kontrollerte kliniske studier med TNF-antagonister ble det observert flere tilfeller med maligniteter inkludert lymfom hos pasienter behandlet med TNF-antagonister sammenlignet med pasienter i kontrollgruppen. Forekomsten var likevel lav. Etter markedsføring er tilfeller med leukemi hos pasienter som ble behandlet med en TNF-antagonist, rapportert. Pasienter med revmatoid artritt med langvarig, svært aktiv, inflammatorisk sykdom har økt risiko for lymfomer og leukemi. Dette kompliserer estimering av risiko. Med nåværende kunnskap kan det ikke utelukkes at pasienter som behandles med TNF-antagonister har en mulig risiko for utvikling av lymfomer, leukemi og andre maligniteter.

Etter markedsføring har det blitt rapportert om maligniteter, noen fatale, hos barn, ungdom og unge voksne (opptil 22 år) som ble behandlet med TNF-antagonister, inkludert adalimumab (start av behandling  $\leq$  18 år). Omtrent halvparten av tilfellene var lymfomer. Andre tilfeller representerte forskjellige maligniteter og inkluderte sjeldne maligniteter som vanligvis er assosiert med immunsuppresjon. Risiko for utvikling av maligniteter hos barn og ungdom som er behandlet med TNF-antagonister, kan ikke utelukkes.

Sjeldne tilfeller av hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter behandlet med adalimumab er sett etter markedsføring. Denne sjeldne typen T-cellelymfom har en meget aggressiv sykdomsprogresjon og er vanligvis fatal. Noen av tilfellene med hepatosplenisk T-cellelymfom med adalimumab har skjedd hos unge voksne som samtidig ble behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin for inflammatorisk tarmsykdom. Den potensielle risikoen ved samtidig bruk av azatioprin eller 6-merkaptopurin og adalimumab bør vurderes nøye. Man kan ikke utelukke en risiko for å utvikle hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter som behandles med Kromea (se pkt. 4.8).

Det er ikke utført studier som inkluderer pasienter med tidligere malignitet eller hos pasienter som fortsetter med behandling av adalimumab etter utvikling av malignitet. Ekstra varsomhet bør derfor utvises når behandling med Kromea vurderes hos disse pasientene (se pkt. 4.8).

Alle pasienter, særlig de med en tidligere omfattende immunsuppressiv terapi eller psoriasis pasienter med en tidligere PUVA-behandling bør undersøkes for tilstedeværelse av ikke-melanom hudkreft før og under behandling med Kromea. Melanom og merkelcellekarsinom har også blitt rapportert hos pasienter behandlet med TNF-antagonister, inkludert adalimumab (se pkt. 4.8).

I en klinisk studie som undersøkte bruken av en annen TNF-antagonist, infliksimab, hos pasienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), ble flere maligniteter, mest i lungene eller hode og nakke, rapportert hos pasienter som fikk infliksimab sammenlignet med kontrollgruppen. Alle pasientene var tidligere storrøykere. Derfor skal forsiktighet utvises når en TNF-antagonist brukes hos KOLS-pasienter, likedan hos pasienter som pga. storrøyking har økt risiko for malignitet.

Basert på nåværende data er det ikke kjent om adalimumab-behandling påvirker risikoen for å utvikle dysplasi eller tykktarmskreft. Alle pasienter med ulcerøs kolitt som har økt risiko for dysplasi eller kolonkarsinom (for eksempel pasienter med langvarig ulcerøs kolitt eller primær skleroserende kolangitt), eller som har en forhistorie med dysplasi eller kolonkarsinom, bør regelmessig screenes for dysplasi før terapi initieres og gjennom hele sykdomsforløpet. Denne evalueringen skal omfatte koloskopi og biopsi etter lokale anbefalinger.

### Hematologiske reaksjoner

Sjeldne tilfeller av pancytopeni inkludert aplastisk anemi er rapportert med TNF-antagonister. Bivirkninger i form av hematologiske reaksjoner, inkludert klinisk signifikant cytopeni (f. eks. trombocytopeni, leukopeni) er rapportert ved bruk av adalimumab. Alle pasienter bør rådes til øyeblikkelig å søke medisinsk hjelp hvis de utvikler tegn og symptomer på bloddyskrasier (f. eks. vedvarende feber, bloduttredelser, blødninger, blekhet) under behandling med Kromea. Seponering av behandling med Kromea bør vurderes hos pasienter med bekreftet signifikante hematologiske abnormaliteter.

### Vaksinasjoner

Like antistoffresponser på standard 23-valent pneumokokkvaksinasjon og influensatrivalent-virusvaksinasjon ble observert i en studie med 226 voksne pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med adalimumab eller placebo. Ingen data om sekundær overføring av infeksjon med levende vaksiner hos pasienter som får adalimumab er tilgjengelig.

Det anbefales, hvis mulig, at pediatiske pasienter vaksineres i tråd med gjeldende vaksinasjonsveiledninger før behandling med adalimumab startes.

Pasienter som behandles med adalimumab kan få kombinerte vaksinasjoner, med unntak av levende vaksiner. Administrasjon av levende vaksiner (f.eks. BCG-vaksine) på spedtårn eksponert for adalimumab intrauterint anbefales ikke før 5 måneder etter morens siste injeksjon med adalimumab under graviditeten.

### Kongestiv hjertesvikt

I en klinisk studie med en annen TNF-antagonist er det observert forverret kongestiv hjertesvikt og økt mortalitet på grunn av kongestiv hjertesvikt. Tilfeller med forverret kongestiv hjertesvikt er også rapportert hos pasienter som fikk adalimumab. Det bør utvises varsomhet ved bruk av Kromea hos pasienter med lett hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Kromea er kontraindisert ved moderat eller alvorlig hjertesvikt (se pkt. 4.3). Behandling med Kromea skal seponeres hos pasienter som utvikler nye eller forverrede symptomer på kongestiv hjertesvikt.

### Autoimmun aktivitet

Behandling med Kromea kan forårsake dannelse av autoimmune antistoffer. Effekten av langtidsbehandling med adalimumab med hensyn til utvikling av autoimmune sykdommer er ukjent. Dersom en pasient etter behandling med Kromea utvikler symptomer på lupuslignende syndrom og er positiv for antistoffer mot dobbelkjedet DNA, skal videre behandling med Kromea stoppes (se pkt. 4.8).

### Samtidig bruk av biologisk DMARDs eller TNF-antagonister

Alvorlige infeksjoner ble observert i kliniske studier med samtidig bruk av anakinra og en annen TNF-antagonist, etanercept, uten å gi tilleggseffekt sammenlignet med etanercept alene. På grunn av egenskapene til de bivirkningene som er sett med kombinasjonsbehandling med etanercept og anakinra, kan kombinasjonen med anakinra og andre TNF-antagonister også resultere i lignende bivirkninger. Kombinasjonen av adalimumab og anakinra anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av adalimumab med andre biologiske DMARDs (f.eks. anakinra og abatacept) eller andre TNF-antagonister anbefales ikke basert på mulig økt risiko for infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner og andre potensielle farmakologiske interaksjoner (se pkt. 4.5).

### Kirurgi

Det er begrenset erfaring med hensyn til sikkerhet ved kirurgiske inngrep hos pasienter behandlet med adalimumab. Den lange halveringstiden for adalimumab bør tas med i vurderingen når det planlegges kirurgiske inngrep. En pasient som må opereres under behandling med Kromea skal følges nøye opp med tanke på infeksjoner, og nødvendige tiltak må iverksettes. Det er begrenset erfaring med hensyn til sikkerhet hos pasienter som får artroplastikk mens de behandles med adalimumab.

#### Tynntarmobstruksjon

Manglende respons på behandling av Crohns sykdom kan indikere forekomst av fibrotisk striktur som kan kreve kirurgisk behandling. Tilgjengelige data antyder at adalimumab ikke forverrer eller forårsaker strikturer.

#### Eldre

Forekomsten av alvorlige infeksjoner hos pasienter over 65 år (3,7 %) som ble behandlet med adalimumab var høyere enn hos pasienter under 65 år (1,5 %). Noen av disse hadde dødelig utgang. Man skal være særlig oppmerksom på risiko for infeksjoner når eldre pasienter behandles.

#### Pediatrik populasjon

Se Vaksinasjoner over.

#### Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 0,8 ml dose, og er så godt som «natriumfritt».

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Adalimumab har vært undersøkt hos pasienter med revmatoid artritt, polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og psoriasisartritt som får adalimumab som monoterapi og hos de som samtidig får metotreksat. Antistoffdannelsen var lavere når adalimumab ble gitt sammen med metotreksat sammenlignet med bruk som monoterapi. Administrasjon av adalimumab uten metotreksat ga økt dannelse av antistoffer, økt clearance og redusert effekt av adalimumab (se pkt. 5.1).

Kombinasjonen av Kromea og anakinra er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 «Samtidig bruk av biologisk DMARDs eller TNF-antagonister»).

Kombinasjonen av Kromea og abatacept er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 «Samtidig bruk av biologisk DMARDs eller TNF-antagonister»).

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder bør vurdere å benytte sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette å bruke det i minst fem måneder etter siste Kromea-behandling.

#### Graviditet

Et stort antall (omtrent 2100) av prospektivt innsamlede graviditeter eksponert for adalimumab som resulterte i levende fødsel med kjent utfall, inkludert mer enn 1500 eksponert i første trimester, indikerer ikke en økning i forekomsten av misdannelser hos nyfødte.

I en prospektiv kohort registerstudie, ble det inkludert 257 kvinner med revmatoid artritt (RA) eller Crohns sykdom (CD) behandlet med adalimumab i minimum første trimester og 120 kvinner med RA

eller CD som ikke var behandlet med adalimumab. Det primære endepunktet var prevalensen av alvorlig fødselsdefekt. Forekomsten av graviditeter med minst en levende nyfødt med alvorlig fødselsdefekt var 6/69 (8,7 %) hos kvinner med RA behandlet med adalimumab og 5/74 (6,8 %) hos ubehandlede kvinner med RA (ikke-justert OR 1,31, 95 % KI 0,38-4,52) og 16/152 (10,5 %) hos kvinner med CD behandlet med adalimumab og 3/32 (9,4 %) hos ubehandlede kvinner med CD (ikke-justert OR 1,14, 95 % KI 0,31-4,16). Den justerte OR (tatt hensyn til forskjeller ved baseline) var 1,10 (95 % KI 0,45-2,73) ved kombinasjon av RA og CD. Det var ingen distinkte forskjeller mellom adalimumab-behandlede og ubehandlede kvinner for de sekundære endepunktene spontanabort, mindre fødselsdefekter, prematur fødsel, størrelse ved fødsel og alvorlige eller opportunistiske infeksjoner, og ingen dødfødsler eller maligniteter ble rapportert. Tolkningen av data kan være påvirket av metodebegrensninger i studien, inkludert begrenset utvalgsstørrelse og ikke-randomisert design.

I en toksisitetsstudie av fosterutvikling hos aper var det ingen indikasjon på maternell toksisitet, embryotoksisitet eller teratogenisitet. Prekliniske data vedrørende postnatal toksisitet på grunn av adalimumab er ikke tilgjengelige (se pkt. 5.3).

På grunn av hemming av TNF $\alpha$ , kan adalimumab som gis i løpet av graviditeten påvirke den normale immunresponsen hos nyfødte. Adalimumab skal kun brukes under graviditet dersom det er helt nødvendig.

Adalimumab kan passere placenta og over i serumet hos spedbarn født av kvinner behandlet med adalimumab under graviditet. Som konsekvens kan slike spedbarn ha høyere risiko for infeksjon. Administrasjon av levende vaksiner (f.eks. BCG-vaksine) på spedbarn eksponert for adalimumab intrauterint anbefales ikke før 5 måneder etter morens siste injeksjon med adalimumab under graviditeten.

#### Amming

Begrenset informasjon fra publisert litteratur indikerer at adalimumab skilles ut i morsmelk ved svært lave konsentrasjoner med tilstedeværelse av adalimumab i morsmelk ved konsentrasjoner på 0,1 % til 1 % av serumnivåene hos mor. Immunglobulin G proteiner gitt oralt gjennomgår proteolyse i tarmen og har dårlig biotilgjengelighet. Det forventes ingen effekter på den nyfødte/spedbarn som ammes. Adalimumab kan derfor benyttes ved amming.

#### Fertilitet

Prekliniske data vedrørende påvirkning på fertilitet av adalimumab er ikke tilgjengelig.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Kromea kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vertigo og svekket syn kan oppstå etter administrering av Kromea (se pkt. 4.8).

### **4.8 Bivirkninger**

Kliniske studier hos pasienter som lider av hidrosadenitt er i dette avsnittet kun inkludert av folkehelsemessige årsaker. Merk imidlertid at Kromea verken er ment for eller godkjent for behandling av hidrosadenitt.

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Adalimumab er undersøkt hos 9506 pasienter i pivotale kontrollerte og åpne studier i opptil 60 måneder eller mer. Disse studiene inkluderte pasienter med nydiagnostisert og langvarig revmatoid artritt, juvenil idiopatisk artritt (polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt) og

pasienter med aksial spondylartritt (Bekhterevs sykdom/ankyloserende spondylitt og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt), psoriasisartritt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, psoriasis, hidrosadenitt og uveitt. De pivotale kontrollerte studiene som inkluderer 6089 pasienter som ble behandlet med adalimumab og 3801 pasienter som fikk placebo eller aktiv kontroll i løpet av kontrollperioden.

Andelen pasienter som fikk seponert behandlingen på grunn av bivirkninger under den dobbeltblinde, kontrollerte delen av pivotale studier, var 5,9 % for pasienter som fikk adalimumab og 5,4 % for pasienter i kontrollgrupper.

De mest vanlig rapporterte bivirkninger er infeksjoner (som nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon og sinusitt), reaksjoner på injeksjonssted (erytem, kløe, blødning, smerter eller hevelse), hodepine og smerter i skjelett og muskulatur.

Alvorlige bivirkninger er rapportert for adalimumab. TNF-antagonister som adalimumab påvirker immunsystemet og bruk av dem kan påvirke kroppens forsvar mot infeksjon og kreft.

Fatale og livstruende bivirkninger (inklusive sepsis, opportunistiske infeksjoner og TB), HBV-reakivering og forskjellige maligniteter (inklusive leukemi, lymfom og HSTCL) er også rapportert ved bruk av adalimumab.

Alvorlige hematologiske, nevrologiske og autoimmune reaksjoner er også rapportert. Disse inkluderer sjeldne tilfeller av pancytopeni, aplastisk anemi, sentrale og perifere demyeliniseringsforstyrrelser og tilfeller av lupus, lupusrelaterte tilstander og Stevens-Johnson syndrom.

#### Pediatrisk populasjon

Generelt hadde bivirkninger hos barn samme frekvens og type som hos voksne pasienter.

#### Bivirkningstabell

Følgende liste av bivirkninger er basert på erfaring fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring og er vist i henhold til organklasser og forekomst i tabell 6 nedenfor: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Den høyeste frekvens som er sett blant de forskjellige indikasjonene er inkludert. Dersom det finnes ytterligere informasjon et annet sted i pkt. 4.3, 4.4. og 4.8 vil denne bli merket med stjerne (\*) i organsystem-kolonnen.

**Tabell 6**  
**Bivirkninger**

<b>Organklasser</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
Infeksiøse og parasittære sykdommer*	Svært vanlige	Luftveisinfeksjon (inkludert nedre og øvre luftveisinfeksjon, pneumoni, sinusitt, faryngitt, nasofaryngitt og herpesvirus pneumoni)
	Vanlige	Systemiske infeksjoner (inkludert sepsis, candidiasis og influensa), intestinale infeksjoner (inkludert viral gastroenteritt), hud- og bløtveisinfeksjoner (inkludert paronyki, cellulitt, impetigo, nekrotiserende fasciitt og herpes zoster), øreinfeksjoner, orale infeksjoner (inkludert herpes simplex, oral herpes, tanninfeksjoner), infeksjoner i



<b>Organklassesytem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
		reproduksjonsorgan (inkludert vulvovaginal soppinfeksjon), urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt), soppinfeksjoner, leddinfeksjoner
	Mindre vanlige	Nevrologiske infeksjoner (inkludert viral meningitt), opportunistiske infeksjoner og tuberkulose (inkludert koksidioidomykose, histoplamosse og mycobacterium avium kompleksinfeksjon), bakterieinfeksjoner, øyeinfeksjoner, divertikulitt <sup>1)</sup>
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)*	Vanlige	Hudkreft unntatt melanom (inkludert basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom), godartet svulst
	Mindre vanlige	Lymfom**, solid organneoplasme (inkludert brystkreft, svulst i lunge, svulst i skjoldbruskkjertel), melanom**
	Sjeldne	Leukemi <sup>1)</sup>
	Ikke kjent	Hepatosplenisk T-cellelymfom <sup>1)</sup> , merkelcelle karsinom (nevroendokrin karsinom av huden) <sup>1)</sup>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer*	Svært vanlige	Leukopeni (inkludert nøytropeni og agranulocytose), anemi
	Vanlige	Leukocytose, trombocytopeni
	Mindre vanlige	Idiopatisk trombocytopenisk purpura
	Sjeldne	Pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet*	Vanlige	Hypersensitivitet, allergier (inkludert sesongbetenget allergi)
	Mindre vanlige	Sarkoidose <sup>1)</sup> , vaskulitt
	Sjeldne	Anafylaksi <sup>1)</sup>
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Lipidøkning
	Vanlige	Hypokalemi, forhøyet urinsyre, unormale natriumverdier i blod, hypokalsemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Humørforandringer (inkludert depresjon), angst, søvnløshet
Nevrologiske sykdommer*	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Parestesier (inkludert hypoestesi), migrene,

<b>Organklassesystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
		kompresjon av nerverot
	Mindre vanlige	Cerebrovaskulær sykdom <sup>1)</sup> , tremor, nevropati
	Sjeldne	Multipel sklerose, demyeliniseringsforstyrrelser (f.eks. optisk nevritt, Guillain-Barré syndrom) <sup>1)</sup>
Øyesykdommer	Vanlige	Synsforstyrrelser, konjunktivitt, blefaritt, hevelse i øye
	Mindre vanlige	Diplopi
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Svimmelhet
	Mindre vanlige	Døvhets, øresus
Hjertesykdommer*	Vanlige	Takykardi
	Mindre vanlige	Hjerteinfarkt <sup>1)</sup> , arytmi, kongestiv hjertesvikt
	Sjeldne	Hjertestans
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon, flushing, hematomer
	Mindre vanlige	Aortaaneurisme, vaskulær arteriell okklusjon, tromboflebitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*	Vanlige	Astma, dyspné, hoste
	Mindre vanlige	Lungeemboli <sup>1)</sup> , interstitiell lungesykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom, pneumonitt, hydrothorax <sup>1)</sup>
	Sjeldne	Lungefibrose <sup>1)</sup>
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Abdominale smerter, kvalme, oppkast
	Vanlige	Gastrointestinal blødning, dyspepsi, refluksøsofagitt (GERD), Sjøgrens syndrom
	Mindre vanlige	Pankreatitt, dysfagi, ansiktsødem
	Sjeldne	Intestinal perforasjon <sup>1)</sup>
Sykdommer i lever og galleveier*	Svært vanlige	Stigning i leverenzymmer
	Mindre vanlige	Kolecystitt og kolelittiasis, hepatisk steatose forhøyet bilirubin i blod
	Sjeldne	Hepatitt, reaktivering av Hepatitt B <sup>1)</sup> , autoimmun hepatitt <sup>1)</sup>

<b>Organklasser</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
	Ikke kjent	Leversvikt <sup>1)</sup>
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett (inkludert eksfoliativt utslett)
	Vanlige	Forverring eller nytt tilfelle av psoriasis (inkludert palmoplantar pustuløs psoriasis) <sup>1)</sup> , urtikaria, blåmerker (inkludert purpura), dermatitt (inkludert eksem), onychoclasia, hyperhidrose, alopesi <sup>1)</sup> , pruritus
	Mindre vanlige	Nattesvette, arrdannelse
	Sjeldne	Erythema multiforme <sup>1)</sup> , Stevens-Johnson syndrom <sup>1)</sup> , angioødem <sup>1)</sup> , kutan vaskulitt <sup>1)</sup> , lichenoid hudreaksjon <sup>1)</sup>
	Ikke kjent	Forverring av dermatomyosittsymptomer <sup>1)</sup>
Sykdommer i muskler og bindevev	Svært vanlige	Smerter i skjelett og muskulatur
	Vanlige	Muskelspasmer (inkludert forhøyet kreatinfosfokinase i blod)
	Mindre vanlige	Rabdomyolyse, systemisk lupus erythematosus
	Sjeldne	Lupus-lignende syndrom <sup>1)</sup>
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Nedsatt nyrefunksjon, hematuri
	Mindre vanlige	Nokturi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Erekttil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*	Svært vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert erytem på injeksjonsstedet)
	Vanlige	Brystmerter, ødem, pyreksi <sup>1)</sup>
	Mindre vanlige	Inflammasjon
Undersøkelser*	Vanlige	Koagulasjons- og blødningsforstyrrelser (inkludert forlenget aktivert partiell tromboplastintid), positiv test på autoantistoff (inkludert dobbelkjedet DNA), forhøyet laktatdehydrogenase i blod

<b>Organklassesytem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vanlige	Nedsatt tilheling

\* ytterligere informasjon finnes i pkt. 4.3, 4.4. og 4.8

\*\* inkludert utvidete åpne studier

<sup>1)</sup> inkluderer data fra spontanrapportering

### Hidrosadenitt

Sikkerhetsprofilen for pasienter med HS behandlet med adalimumab ukentlig er i overensstemmelse med den kjente sikkerhetsprofilen til adalimumab.

### Uveitt

Sikkerhetsprofilen for pasienter med uveitt behandlet med adalimumab annenhver uke er i overensstemmelse med den kjente sikkerhetsprofilen til adalimumab.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Reaksjoner på injeksjonsstedet*

I de pivotale kontrollerte studiene hos voksne og barn fikk 12,5 % av pasientene som ble behandlet med adalimumab reaksjoner på injeksjonsstedet (erytem og/eller kløe, blødning, smerter eller hevelse), sammenlignet med 7,2 % av pasientene som fikk placebo eller aktiv kontroll. Det var oftest ikke nødvendig å seponere legemidlet på grunn av reaksjonen på injeksjonsstedet.

#### *Infeksjoner*

I de pivotale kontrollerte studiene hos voksne og barn var infeksjonsfrekvensen 1,51 pr. pasientår blant pasienter behandlet med adalimumab og 1,46 pr. pasientår for pasienter på placebo eller aktiv kontroll. Infeksjonene var primært nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjoner og sinusitt. De fleste pasientene fortsatte behandling med adalimumab etter at infeksjonen var over.

Forekomsten av alvorlige infeksjoner var 0,04 pr. pasientår blant adalimumab-behandlede pasienter og 0,03 pr. pasientår blant pasienter på placebo eller aktiv kontroll.

I kontrollerte og åpne studier hos voksne og pediatriske studier med adalimumab er det rapportert alvorlige infeksjoner (inkludert fatale reaksjoner, hvilket forekom sjeldent); tuberkulose (inkludert miliær og ekstrapulmonær lokalisasjon) og invasive opportunistiske infeksjoner (f. eks. disseminert eller ekstrapulmonal histoplasmose, blastomykose, koksidioidomykose, pneumocystose, candidiasis, aspergillose og listeriose). De fleste tilfellene av tuberkulose oppsto i løpet av de første åtte månedene etter behandlingsstart og kan reflektere gjenoppblussing av latent sykdom.

#### *Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer*

Ingen maligniteter ble sett hos 249 pediatriske pasienter med en eksponering på 655,6 pasientår under kliniske studier med adalimumab hos pasienter med juvenil idiopatisk artritt (polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt). I tillegg ble ingen maligniteter sett hos 192 pediatriske pasienter med en eksponering på 498,1 pasientår under kliniske studier med adalimumab hos pediatriske pasienter med Crohns sykdom. Ingen maligniteter ble sett hos 77 pediatriske pasienter med en eksponering på 80,0 pasientår, under kliniske studier med adalimumab hos pediatriske pasienter med kronisk plakksoriasis. Det ble ikke observert maligniteter hos 60 pediatriske pasienter med en eksponering på 58,4 pasientår under en adalimumab-studie hos pediatriske pasienter med uveitt.

Under de kontrollerte delene av pivotale kliniske studier med adalimumab hos voksne, som varte i minimum 12 uker hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, psoriasisartritt, psoriasis, hidrosadenitt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt og uveitt, var forekomsten (95 % konfidensintervall) av de observerte maligniteter, andre enn lymfomer og ikke-melanom hudkreft, 6,8 (4,4, 10,5) per 1000 pasientår blant 5291 pasienter som ble behandlet med adalimumab versus 6,3 (3,4, 11,8) per 1000 pasientår blant 3444 pasienter i kontrollgruppen (gjennomsnittsvarighet for behandlingen var 4,0 måneder for adalimumab og 3,8 måneder for pasienter i kontrollgruppen). Forekomsten (95 % konfidensintervall) for ikke-melanom hudkreft var 8,8 (6,0, 13,0) per 1000 pasientår blant pasienter som fikk adalimumab og 3,2 (1,3, 7,6) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen. Av disse hudkrefttypene forekom (95 % konfidensintervall) plateepitelkarsinom med frekvensen 2,7 (1,4, 5,4) per 1000 pasientår blant pasienter som fikk adalimumab og 0,6 (0,1, 4,5) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen. Forekomsten (95 % konfidensintervall) for lymfomer var 0,7 (0,2, 2,7) per 1000 pasientår blant pasienter som ble behandlet med adalimumab og 0,6 (0,1, 4,5) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen.

Når man kombinerer de kontrollerte delene til disse studiene og pågående og avsluttede åpne studier, med en gjennomsnittsvarighet på ca. 3,3 år, inkludert 6427 pasienter og mer enn 26 439 pasientår, er den observerte forekomsten av maligniteter, foruten lymfomer og ikke-melanom hudkreft, ca. 8,5 per 1000 pasientår. Den observerte forekomsten for ikke-melanom hudkreft er på ca. 9,6 per 1000 pasientår, og den observerte forekomsten for lymfomer er ca. 1,5 per 1000 pasientår.

I perioden etter markedsføring fra januar 2003 til desember 2010, hovedsakelig hos pasienter med revmatoid artritt, er den observerte forekomsten for maligniteter ca. 2,7 per 1000 pasientår. De observerte forekomstene for ikke-melanom hudkreft og lymfomer er henholdsvis ca. 0,2 og 0,3 per 1000 pasientår (se pkt. 4.4).

Sjeldne tilfeller av hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter behandlet med adalimumab er rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

#### *Autoantistoffer*

Serumprøver fra pasienter ble analysert for autoantistoffer på flere tidspunkter i studiene I-V ved revmatoid artritt. Blant pasienter med negative verdier for antinukleære antistoff i disse studiene ble 11,9 % av pasientene som ble behandlet med adalimumab og 8,1 % av pasientene i kontrollgruppene angitt å ha positive verdier ved uke 24. To pasienter av de 3441 som ble behandlet med adalimumab i alle studiene av revmatoid artritt og psoriasisartritt utviklet kliniske tegn på nyutviklet lupuslignende syndrom. Pasientene ble bedre etter at behandlingen ble avbrutt. Ingen pasienter utviklet lupusnefritt eller symptomer i sentralnervesystemet.

#### *Bivirkninger i lever og galleveier*

I kontrollerte fase 3-studier med adalimumab hos pasienter med revmatoid artritt og psoriasisartritt med en varighet på kontrollperioden varierende fra 4 til 104 uker, oppstod stigninger i  $ALAT \geq 3 \times ULN$  hos 3,7 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,6 % av pasientene i kontrollgruppen.

I kontrollerte fase 3-studier med adalimumab hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 4 til 17 år og entesittrelatert artritt i alderen 6 til 17 år, oppstod stigninger i  $ALAT \geq 3 \times ULN$  hos 6,1 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,3 % av pasientene i kontrollgruppen. De fleste stigninger i  $ALAT$  oppstod ved samtidig bruk av metotreksat. Det var ingen stigninger i  $ALAT \geq 3 \times ULN$  i fase 3-studien med adalimumab hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 2 til < 4 år.

I kontrollerte fase 3-studier med adalimumab hos pasienter med Crohns sykdom og ulcerøs kolitt med en varighet på kontrollperioden varierende fra 4 til 52 uker, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3$  x ULN hos 0,9 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 0,9 % av pasientene i kontrollgruppen.

I fase 3-studien med adalimumab hos pasienter med pediatrik Crohns sykdom som evaluerte effekt og sikkerhet av to kroppsvektjusterte vedlikeholdsdoseregimer etter kroppsvektjustert induksjonsterapi, opptil 52 ukers behandling, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3$  x ULN hos 2,6 % (5/192) av pasientene hvor 4 av disse fikk samtidig immundempende behandling ved baseline.

I kontrollerte fase 3-studier med adalimumab hos pasienter med plakkpsoriasis med en kontrollperiode varierende fra 12 til 24 uker, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3$  x ULN hos 1,8 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,8 % av pasientene i kontrollgruppen.

Ingen stigninger i ALAT  $\geq 3$  x ULN ble sett i fase 3-studier med adalimumab hos pediatrike pasienter med plakkpsoriasis.

I kontrollerte studier med adalimumab (startdoser på 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2, etterfulgt av 40 mg hver uke ved uke 4) hos pasienter med hidrosadenitt med en kontrollperiode mellom 12 til 16 uker, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3$  x ULN hos 0,3 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 0,6 % av pasientene i kontrollgruppen.

I kontrollerte studier med adalimumab (startdoser på 80 mg ved uke 0 etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra og med uke 1) hos voksne pasienter med uveitt opptil 80 uker med en median eksponering på henholdsvis 166,5 dager og 105,0 dager hos pasienter behandlet med adalimumab og pasientene i kontrollgruppen, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3$  x ULN hos 2,4 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 2,4 % av pasientene i kontrollgruppen.

På tvers av alle indikasjoner i kliniske studier var pasienter med stigning i ALAT asymptotiske, og i de fleste tilfeller var stigningene forbigående ved fortsatt behandling. Imidlertid har det også etter markedsføring vært rapportert leversvikt samt mindre alvorlige leversykdommer som kan oppstå før leversvikt, for eksempel hepatitt inkludert autoimmun hepatitt hos pasienter som får adalimumab.

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

I studier med Crohns sykdom hos voksne var forekomsten av maligne og alvorlige infeksjonsrelaterte bivirkninger høyere ved kombinasjon av adalimumab og azatioprin/6-merkaptopurin, sammenlignet med adalimumab alene.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

### **4.9 Overdosering**

Det ble ikke observert dosebegrensende toksisitet under kliniske utprøvinger. Høyeste doseringsnivå som har vært undersøkt er multiple intravenøse doser på 10 mg/kg som er ca. 15 ganger større enn anbefalt dose.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, tumornekrosefaktor alfa (TNF- $\alpha$ )-hemmere.  
ATC-kode: L04A B04

Kromeya er et biotilsvarende («biosimilar») legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

### Virkningsmekanisme

Adalimumab binder seg spesifikt til TNF og nøytraliserer TNFs biologiske funksjon ved å blokkere interaksjonen med TNF-reseptorene p55 og p75 på celleoverflaten.

Adalimumab modulerer også biologiske responser som induseres eller reguleres av TNF, deriblant endringer i mengden av adhesjonsmolekyler som er ansvarlig for leukocytmmigrasjonen (ELAM-1, VCAM-1 og ICAM-1 med en IC<sub>50</sub> på 0,1-0,2 nM).

### Farmakodynamiske effekter

Etter behandling med adalimumab, ble det hos pasienter med revmatoid artritt observert hurtig reduksjon i nivåene på akutfase-reaktantene (C-reaktivt protein (CRP) og senkningsreaksjonen (SR)) og serumcytokinene (IL-6) sammenlignet med verdier ved oppstart. Serumnivåene til matriks metalloproteinaser (MMP-1 og MMP-3) som forårsaker vevsremodeleringen ansvarlig for bruskødeleggelse avtok også etter administrasjon av adalimumab. Pasienter behandlet med adalimumab opplevde vanligvis en bedring av disse hematologiske tegnene på kronisk inflammasjon.

En rask reduksjon i CRP-nivå ble også observert hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt etter behandling med adalimumab. Hos pasienter med Crohns sykdom ble en reduksjon i antall celler som uttrykker inflammasjonsmarkører i tykktarmen, inkludert en signifikant reduksjon i TNF $\alpha$ , observert. Endoskopiske studier i intestinal mukosa har vist slimhinnetilheling hos pasienter som ble behandlet med adalimumab.

### Klinisk effekt og sikkerhet

#### *Revmatoid artritt*

Adalimumab ble evaluert i flere kliniske studier med totalt mer enn 3000 pasienter med revmatoid artritt. Effekt og sikkerhet av adalimumab ble utredet i fem randomiserte, dobbeltblindede og velkontrollerte studier. Enkelte pasienter fikk behandling som varte i inntil 120 måneder.

RA-studie I evaluerte 271 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var  $\geq 18$  år, hvor behandlingen hadde mislyktes med minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel, hvor metotreksatdoser på 12,5 til 25 mg (10 mg ved metotreksatintoleranse) i uken ikke hadde hatt tilstrekkelig effekt, og hvor metotreksatdosen ble holdt konstant på 10 til 25 mg i uken. Doser på 20, 40 eller 80 mg adalimumab eller placebo ble gitt annenhver uke i 24 uker.

RA-studie II evaluerte 544 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var  $\geq 18$  år, hvor behandlingen hadde mislyktes med minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel. Doser på 20 og 40 mg adalimumab ble gitt subkutant annenhver uke med placebo i de mellomliggende ukene, eller hver uke i 26 uker; placebo ble gitt hver uke av samme varighet. Andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler var ikke tillatt.

RA-studie III evaluerte 619 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var  $\geq 18$  år og som hadde en ineffektiv respons på metotreksat ved doser mellom 12,5 til 25 mg eller var intolerante overfor 10 mg metotreksat hver uke. I denne studien var det tre grupper. Den første fikk placebo-injeksjoner hver uke i 52 uker. Den andre fikk 20 mg adalimumab hver uke i 52 uker. Den

tredje gruppen fikk 40 mg adalimumab annenhver uke med placebo-injeksjoner i de mellomliggende ukene. Etter avslutning av de første 52 ukene ble 457 pasienter inkludert i en åpen oppfølgingsstudie hvor det ble gitt 40 mg adalimumab/MTX annenhver uke i inntil 10 år.

RA-studie IV utredet først og fremst sikkerhet hos 636 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt og som var  $\geq 18$  år. Pasientene hadde enten aldri brukt sykdomsmodifiserende, antirevmatiske midler eller de fortsatte med den revmatologiske behandling som allerede var innledet, forutsatt at behandlingen hadde vært stabil i minst 28 dager. Disse legemidlene inkluderer metotreksat, leflunomid, hydroksyklorokin, sulfasalazin og/eller gullsalter. Pasientene ble randomisert til behandling med enten 40 mg adalimumab eller placebo annenhver uke i 24 uker.

RA-studie V evaluerte 799 voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv tidlig revmatoid artritt, som ikke hadde fått metotreksat tidligere (gjennomsnittlig sykdomsvarighet mindre enn 9 måneder). Denne studien evaluerte effekten av kombinasjonsbehandling adalimumab 40 mg annenhver uke/metotreksat, adalimumab 40 mg annenhver uke i monoterapi og metotreksat monoterapi, på reduksjon av tegn og symptomer og grad av progresjon i leddskade ved revmatoid artritt i 104 uker. Etter avslutning av de første 104 ukene, ble 497 pasienter inkludert i en åpen forlengelsesfase hvor adalimumab 40 mg ble gitt annenhver uke i opptil 10 år.

Det primære endepunkt i RA-studiene I, II og III og det sekundære endepunkt i RA-studie IV var prosentandelen av pasientene som oppnådde en ACR (American College of Rheumatology) 20-respons ved uke 24 eller 26. Primært endepunkt i RA-studie V var andelen pasienter som oppnådde ACR 50-respons ved uke 52. RA-studiene III og V hadde i tillegg et primært endepunkt ved uke 52 som gjaldt forsinkelse av sykdomsprogresjon (vurdert på grunnlag av røntgenundersøkelse). RA-studie III hadde også forandringer i livskvalitet som et primært endepunkt.

#### ACR-respons

Prosentandelen av pasienter behandlet med adalimumab som oppnådde respons på ACR 20, 50 eller 70 i RA-studiene I, II og III var samsvarende. Resultatene for doseringen på 40 mg annenhver uke er oppsummert i tabell 7.

**Tabell 7**  
**ACR-respons i placebokontrollerte studier**  
**(prosentandel av pasientene)**

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

<sup>a</sup> RA-studie I ved 24 uker, RA-studie II ved 26 uker og RA-studie III ved 24 og 52 uker

<sup>b</sup> 40 mg adalimumab administrert annenhver uke

<sup>c</sup> MTX = metotreksat

\*\*\* $p < 0,01$ , adalimumab *versus* placebo



I RA-studiene I-IV var det bedring etter 24 og 26 uker sammenlignet med placebo av alle individuelle komponenter for ACR-responskriteriene (antall ømme og hovne ledd, legens og pasientens vurdering av sykdomsaktivitet og smerte, uførhetsindeks (HAQ) og CRP-verdier (mg/dl)). I RA-studie III vedvarte disse forbedringene frem til uke 52.

I den åpne forlengelsen av RA-studie III, vedlikeholdt de fleste pasientene som var ACR respondere sin respons ved oppfølging i opptil 10 år. Av 207 pasienter som ble randomisert til 40 mg adalimumab annenhver uke, fortsatte 114 pasienter behandling med 40 mg adalimumab annenhver uke i 5 år. Blant disse hadde 86 pasienter (75,4 %) ACR 20-respons, 72 pasienter (63,2 %) hadde ACR 50-respons og 41 pasienter (36,0 %) hadde ACR 70-respons. Av 207 pasienter fortsatte 81 pasienter på 40 mg adalimumab annenhver uke i 10 år. Blant disse hadde 64 pasienter (79,0 %) ACR 20-respons, 56 pasienter (69,1 %) hadde ACR 50-respons og 43 pasienter (53,1 %) hadde ACR 70-respons.

I RA-studie IV var ACR 20-respons hos pasienter som fikk adalimumab samt standardomsorg statistisk signifikant bedre enn hos pasienter som fikk placebo samt standardomsorg ( $p < 0,001$ ).

I RA-studiene I-IV oppnådde adalimumab-behandlede pasienter statistisk signifikant ACR 20- og 50-respons sammenlignet med placebo så tidlig som en til to uker etter at behandlingen var initiert.

I RA-studie V med pasienter med tidlig revmatoid artritt og som ikke tidligere var behandlet med metotreksat, førte kombinasjonsbehandlingen med adalimumab og metotreksat til raskere og signifikant større ACR-responser enn metotreksat monoterapi og adalimumab monoterapi ved uke 52, og responsene vedvarte ved uke 104 (se tabell 8).

**Tabell 8**  
**ACR-responser i RA-studie V**  
**(prosent av pasientene)**

Respons	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX n = 268	p-verdi <sup>a</sup>	p-verdi <sup>b</sup>	p-verdi <sup>c</sup>
ACR 20						
Uke 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
Uke 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Uke 52	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
Uke 104	42,8 %	35,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Uke 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
Uke 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

<sup>a</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av metotreksat monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U-testen.

<sup>b</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U-testen.

<sup>c</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og metotreksat monoterapi med Mann-Whitney U-testen.

I den åpne forlengelsesfasen for RA studie V, ble ACR-responstrater vedlikeholdt i opptil 10 år. Av 542 pasienter randomisert til adalimumab 40 mg annenhver uke, fortsatte 170 pasienter på adalimumab 40 mg annenhver uke i 10 år. Av disse hadde 154 pasienter (90,6 %) ACR 20-responser, 127 pasienter (74,7 %) hadde ACR 50-responser og 102 pasienter (60,0 %) hadde ACR 70-responser.

Ved uke 52 oppnådde 42,9 % av pasientene som fikk kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat klinisk remisjon (DAS28 (CRP) < 2,6) sammenlignet med 20,6 % av pasientene som fikk metotreksat monoterapi og 23,4 % av pasientene som fikk adalimumab monoterapi. Kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat var klinisk og statistisk bedre enn

metotreksat ( $p < 0,001$ ) og adalimumab monoterapi ( $p < 0,001$ ), i å oppnå en lettere sykdomstilstand, for pasienter som nylig var diagnostisert med moderat til alvorlig revmatoid artritt. Responen for de to monoterapiarmene var lik ( $p = 0,447$ ). Av 342 pasienter randomisert til adalimumab monoterapi eller adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling, som ble inkludert i den åpne forlengelsesfasen, fullførte 171 pasienter 10 år med adalimumab-behandling. Blant disse ble 109 pasienter (63,7 %) rapportert til å være i remisjon etter 10 år.

### Radiografisk respons

I RA-studie III, der pasienter behandlet med adalimumab hadde hatt revmatoid artritt i gjennomsnittlig 11 år, ble den strukturelle leddskaden vurdert radiografisk og uttrykt som endringer i den modifiserte Total Sharp Score (TSS) og dens delkomponenter, erosjonsscoren og leddspaltescoren. Adalimumab/metotreksat pasienter viste signifikant mindre radiografisk progresjon enn pasienter som kun fikk metotreksat ved 6 og 12 måneder (se tabell 9).

I den åpne oppfølgingsstudien av RA-studie III opprettholdes reduksjonen i progresjonshastighet på strukturell skade hos en gruppe av pasienter i 8 og 10 år. 81 av 207 pasienter opprinnelig behandlet med 40 mg adalimumab annenhver uke ble radiografisk undersøkt etter 8 år. Blant disse viste 48 pasienter ingen progresjon på strukturell skade, definert ved forandring fra baseline i mTSS på 0,5 eller lavere. 79 av 207 pasienter opprinnelig behandlet med 40 mg adalimumab annenhver uke ble radiografisk undersøkt etter 10 år. Blant disse viste 40 pasienter ingen progresjon på strukturell skade, definert ved forandring fra baseline i mTSS på 0,5 eller lavere.

**Tabell 9**  
**Radiografisk gjennomsnittlig endring over 12 måneder i RA-studie III**

	Placebo/MTX <sup>a</sup>	Adalimumab/MTX 40 mg annenhver uke	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (95 % konfidens- intervall <sup>b</sup> )	p-verdi
Total Sharp Score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
Erosjonsscore	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN <sup>d</sup> -score	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

<sup>a</sup> metotreksat

<sup>b</sup> 95 % konfidensintervall for forskjellen i score mellom metotreksat og adalimumab.

<sup>c</sup> Basert på rankanalyse

<sup>d</sup> Joint Space Narrowing

I RA-studie V ble strukturell leddskade vurdert radiografisk og uttrykt som en endring i modifisert Total Sharp Score (se tabell 10).

**Tabell 10**  
**Radiografisk gjennomsnittlig endring ved uke 52 i RA-studie V**

	MTX n = 257 (95 % KI)	Adalimumab n = 274 (95 % KI)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % KI)	p-verdi <sup>a</sup>	p- verdi <sup>b</sup>	p-verdi <sup>c</sup>
Total Sharp Score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosjonsscore	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN-score	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

<sup>a</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av metotreksat monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U-testen.

<sup>b</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U-testen.

<sup>c</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og metotreksat monoterapi med Mann-Whitney U-testen

Etter behandling i 52 uker og 104 uker var andelen pasienter uten progresjon (forandring i den modifiserte Total Sharp Score  $\leq$  0,5 siden oppstart) signifikant høyere med kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat (henholdsvis 63,8 % og 61,2 %) sammenlignet med metotreksat monoterapi (henholdsvis 37,4 % og 33,5 %,  $p < 0,001$ ) og adalimumab monoterapi (henholdsvis 50,7 %,  $p < 0,002$  og 44,5 %,  $p < 0,001$ ).

I den åpne forlengelsesfasen av RA studie V, var gjennomnittlig endring fra baseline ved år 10 i den modifiserte Total Sharp Score 10,8, 9,2 og 3,9 hos pasienter henholdsvis opprinnelig randomisert til metotreksat monoterapi, adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling. De tilsvarende andeler pasienter uten radiografisk progresjon var henholdsvis 31,3 %, 23,7 % og 36,7 %.

#### Livskvalitet og fysisk funksjon

Helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble vurdert ved hjelp av uførhetsindeksen i spørreskjemaet for helseutredning (Health Assessment Questionnaire HAQ) i de fire opprinnelige, veldefinerte og kontrollerte studiene, som var et forhåndsspesifisert primærendepunkt ved uke 52 i RA-studie III. Alle doseringer/regimer for adalimumab i alle fire studier viste statistisk signifikant større forbedring i uførhetsindeksen til HAQ fra oppstart til 6. måned sammenlignet med placebo og i RA-studie III ble det samme observert ved uke 52. Resultater fra «Short Form Health Survey» (SF-36) ved alle doseringer/regimer av adalimumab i alle de fire studiene støtter disse funnene, med statistisk signifikante poengverdier for «Physical Component Summary» (PCS), og dessuten statistisk signifikante poengverdier for smerte- og vitalitetsområdet ved 40 mg dosert annenhver uke. Statistisk signifikant reduksjon i tretthet (fatigue) målt med poengverdier for funksjonell vurdering av behandling av kronisk sykdom (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – FACIT) ble observert i alle tre studier hvor det ble vurdert (RA-studiene I, III, IV).

I RA-studie III vedvarte forbedringene i fysisk funksjon gjennom 520 uker (120 måneder) med åpen behandling hos de fleste pasientene som oppnådde forbedring i fysisk funksjon og fortsatte behandlingen. Forbedring i livskvalitet ble målt opptil 156 uker (36 måneder) og forbedringen vedvarte gjennom denne perioden.

I RA-studie V viste forbedring i uførhetsindeksen til HAQ og den fysiske delen av SF-36, større forbedring ( $p < 0,001$ ) for kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat i forhold til metotreksat monoterapi og adalimumab monoterapi ved uke 52, noe som ble vedlikeholdt gjennom uke 104. Blant de 250 pasientene som fullførte den åpne forlengelsesstudien, ble forbedringer i fysisk funksjon opprettholdt gjennom 10 år med behandling.

## *Juvenil idiopatisk artritt (JIA)*

### Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i to studier (pJIA I og II) hos barn med aktiv polyartikulær eller polyartikulær course juvenil idiopatisk artritt, som hadde en rekke med JIA utbruddsfaktorer (oftest revmatoid-faktor negativ eller positiv polyartritt og forlenget oligoartritt).

#### pJIA I

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppestudie hos 171 barn (4-17 år) med polyartikulær JIA. I den innledende fasen til open-label-delen (OL LI) ble pasientene stratifisert i to grupper; behandling med og uten metotreksat. Pasienter som var i den gruppen som ikke ble behandlet med metotreksat hadde enten ikke brukt metotreksat tidligere eller de hadde sluttet med metotreksat minst to uker før start av studien. Pasientene sto på stabile doser av NSAIDs og/eller prednison ( $\leq 0,2$  mg/kg/dag eller 10 mg/dag maksimum). I OL LI fikk alle pasienter 24 mg/m<sup>2</sup> opptil maksimum 40 mg adalimumab annenhver uke i 16 uker. Spredning av pasientene med hensyn til alder, minimum-, median og maksimumdose under OL LI-fasen er vist i tabell 11.

**Tabell 11**  
**Pasienters aldersspredning og adalimumabdose under OL LI-fasen**

Aldersgruppe	Antall pasienter ved behandlingsstart n (%)	Minimum, median og maksimumdose
4 til 7 år	31 (18,1)	10, 20 og 25 mg
8 til 12 år	71 (41,5)	20, 25 og 40 mg
13 til 17 år	69 (40,4)	25, 40 og 40 mg

Pasienter som viste en pediatrik ACR 30-respons ved uke 16 kunne randomiseres til den dobbeltblinde fasen og fikk enten adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> opptil maksimum 40 mg eller placebo annenhver uke i ytterligere 32 uker eller inntil sykdommen blusset opp. Kriterier for sykdomsoppbluss var definert som en forverring av  $\geq 30$  % siden behandlingsstart hos  $\geq 3$  til 6 pediatrik ACR kjernekrterier,  $\geq 2$  aktive ledd og forbedring av  $> 30$  % hos ikke flere enn 1 av 6 kriterier. Etter 32 uker eller ved sykdomsoppbluss kunne pasientene inkluderes i forlengelsen til den åpne behandlingsdelen (OLF).

**Tabell 12**  
**Pediatrik ACR 30-respons i JIA-studien**

Gruppe	Metotreksat		Uten metotreksat	
Fase				
OL-LI 16 uker				
Pediatrik ACR 30-respons (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Effektresultater				
Dobbeltblind 32 uker	Adalimumab/MTX (n = 38)	Placebo/MTX (n = 37)	Adalimumab (n = 30)	Placebo (n = 28)
Sykdomsoppblussing ved slutten av 32 uker <sup>a</sup> (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) <sup>b</sup>	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) <sup>c</sup>
Mediantiden til sykdomsoppblussing	> 32 uker	20 uker	> 32 uker	14 uker

<sup>a</sup> Pediatrik ACR 30/50/70-responser uke 48 var signifikant større enn til de pasientene som var behandlet med placebo

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

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

Blant de som responderte ved uke 16 (n = 144) var pediatrik ACR 30/50/70/90- responser vedlikeholdt for opptil seks år i OLE-fasen hos pasienter som fikk adalimumab gjennom hele studien. Totalt 19 pasienter, hvorav 11 fra baseline aldersgruppen 4 til 12 år og 8 fra baseline aldersgruppen 13 til 17 år ble behandlet i 6 år eller lenger.

Responser var generelt bedre, og færre pasienter utviklet antistoffer når de ble behandlet med kombinasjonen adalimumab og metotreksat sammenlignet med adalimumab alene. På bakgrunn av disse resultatene anbefales adalimumab til bruk i kombinasjon med metotreksat og til bruk som monoterapi hos pasienter som ikke kan bruke metotreksat (se pkt. 4.2).

#### pJIA II

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en åpen, multisenter studie hos 32 barn (2 - < 4 år eller fra 4 år og oppover med kroppsvekt < 15 kg) med moderat til alvorlig aktiv polyartikulær JIA. Pasientene fikk 24 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate opptil maksimum 20 mg adalimumab annenhver uke som en enkeltdose via subkutan injeksjon i minst 24 uker. De fleste pasienter brukte metotreksat samtidig i løpet av studien, med færre rapporter om bruk av kortikosteroider eller NSAIDs.

Ped ACR 30-respons var 93,5 % og 90,0 % ved henholdsvis uke 12 og uke 24 ved bruk av observert datatilnærming. Andelene av personer med Ped ACR 50/70/90 var 90,3 %/61,3 %/38,7 % og 83,3 %/73,3 %/36,7 % ved henholdsvis uke 12 og uke 24. Blant de som responderte (Pediatrik ACR 30) ved uke 24 (n = 27 av 30 pasienter), ble Pediatrik ACR 30-respons vedlikeholdt opptil 60 uker i OLE-fasen hos pasienter som fikk adalimumab gjennom hele denne perioden. I alt ble 20 personer behandlet i 60 uker eller lenger.

#### Entesittrelatert artritt

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet studie hos 46 pediatriske pasienter (6 til 17 år) med moderat entesittrelatert artritt. Pasientene ble randomisert til behandling med enten 24 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg adalimumab, eller placebo annenhver uke i 12 uker. Den dobbeltblinde perioden ble etterfulgt av en åpen periode, hvor

pasientene fikk 24 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg adalimumab subkutant annenhver uke i opptil ytterligere 192 uker. Det primære endepunktet var den prosentvise endring, fra baseline til uke 12, i antall aktive ledd med artritt (hevelse, som ikke skyldes av misdannelse, eller ledd med tap av bevegelse pluss smerter og/eller ømhet), som ble oppnådd med gjennomsnittlig prosentvis nedgang på -62,6 % (median prosent endring -88,9 %) hos pasienter i adalimumab-gruppen sammenlignet med -11,6 % (median prosent endring -50,0 %) hos pasienter i placebogruppen. Forbedring i antall aktive ledd med artritt ble opprettholdt til og med uke 156 for 26 av 31 (84 %) pasienter i adalimumab-gruppen som forble i den åpne perioden av studien. Selv om det ikke er statistisk signifikant, viste de fleste av pasientene klinisk bedring i sekundære endepunkter som antall områder med entesitt, antall ømme ledd, antall hovne ledd, pediatrik ACR 50-respons, og pediatrik ACR 70-respons.

### *Aksial spondylartritt*

#### *Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)*

Adalimumab 40 mg annenhver uke ble vurdert i to randomiserte, 24 ukers, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med 393 pasienter som hadde aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) (gjennomsnittlig score for sykdomsaktivitet [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 6,3 i alle gruppene ved behandlingsstart), og som hadde respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi. 79 (20,1 %) av pasientene ble behandlet samtidig med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs), og 37 (9,4 %) av pasientene ble behandlet samtidig med glukokortikoider. Den blinde perioden ble etterfulgt av en åpen behandlingsperiode hvor pasientene fikk adalimumab 40 mg annenhver uke subkutant i inntil 28 uker. Pasienter (n = 215, 54,7 %) som ikke klarte å oppnå ASAS 20 i uke 12 eller 16 eller 20 fikk behandling med adalimumab 40 mg annenhver uke subkutant og ble deretter regnet som ikke-responderende i de dobbeltblinde statistiske analysene.

I en større AS-studie I med 315 pasienter viste resultatene en statistisk signifikant forbedring av sykdomstegn og symptomene på Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) hos de pasientene som fikk adalimumab sammenlignet med placebo. Signifikant respons ble observert først i uke 2 og vedvarte i 24 uker (tabell 13).

**Tabell 13**  
**Respons av effekt hos pasienter i placebokontrollert AS-studie – Studie I**  
**Reduksjon av sykdomstegn og symptomer**

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

\*\*\*, \*\* Statistisk signifikant ved  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$  for alle sammenligninger mellom adalimumab og placebo ved ukene 2, 12 og 24

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

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

Pasientene som ble behandlet med adalimumab hadde signifikant større forbedring i både SF-36 og Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) ved uke 12, og dette vedvarte til uke 24.

Lignende tendenser (ikke alle statistisk signifikante) ble sett i en mindre randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert AS-studie II med 82 voksne pasienter med aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt).

#### Aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblinde placebokontrollerte studier hos pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt (nr-axSpA). Studie nr-axSpA I evaluerte pasienter med aktiv nr-axSpA. Studie nr-axSpA II var en seponeringsstudie hos aktive nr-axSpA-pasienter som oppnådde remisjon under behandling med adalimumab i åpen studieperiode.

#### Studie nr-axSpA I

I studie nr-axSpA I ble adalimumab 40 mg annenhver uke undersøkt i 185 pasienter i n randomisert, 12 ukers dobbeltblind, placebokontrollert studie hos pasienter med aktiv nr-axSpA (gjennomsnittlig baseline score for sykdomsaktivitet [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 6,4 for pasienter behandlet med adalimumab og 6,5 for pasienter på placebo) som har hatt utilstrekkelig respons på eller intoleranse overfor  $\geq 1$  NSAID, eller en kontraindikasjon for NSAID.

33 (18 %) pasienter ble samtidig behandlet med sykdomsmodifiserende anti-revmatiske legemidler, og 146 (79 %) pasienter med NSAID ved baseline. Den dobbeltblinde perioden ble etterfulgt av en åpen behandlingsperiode hvor pasientene får adalimumab 40 mg annenhver uke subkutant i inntil ytterligere

144 uker. Resultatene ved uke 12 viste statistisk signifikant forbedring av sykdomstegn og symptomer på aktiv nr-axSpA hos pasienter behandlet med adalimumab sammenlignet med placebo (tabell 14).

**Tabell 14**  
**Effektrespons i placebokontrollert studie nr-axSpA I**

Dobbelblindet respons ved uke 12	Placebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS <sup>a</sup> 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS delvis remisjon	5 %	16 %***
BASDAI <sup>b</sup> 50	15 %	35 %**
ASDAS <sup>c,d,e</sup>	-0,3	-1,0***
ASDAS inaktiv sykdom	4 %	24 %***
hs-CRP <sup>d,f,g</sup>	-0,3	-4,7***
SPARCC <sup>h</sup> MRI sakroilialedd <sup>d,i</sup>	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI ryggrad <sup>d,j</sup>	-0,2	-1,8**

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

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

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

<sup>d</sup> gjennomsnittlig endring fra baseline

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

<sup>f</sup> høysensitivt C-reaktivt protein (mg/liter)

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

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

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

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

\*\*\*, \*\*, \* Statistisk signifikant ved henholdsvis  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$  og  $< 0,05$  for alle sammenligninger mellom adalimumab og placebo.

I den åpne forlengelsesstudien ble forbedringer i tegn og symptomer opprettholdt ved behandling med adalimumab fram til og med uke 156.

Hemming av inflammasjon

Signifikante forbedringer i tegn på inflammasjon målt ved hs-CRP og MRI av både sakroilialedd og ryggrad ble opprettholdt hos pasienter behandlet med adalimumab til og med henholdsvis uke 156 og uke 104.

Livskvalitet og fysisk funksjon

Helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble vurdert ved hjelp av spørreskjemaene HAQ-S og SF-36. Adalimumab viste statistisk signifikant større forbedring i HAQ-S total score og SF-36 «Physical Component Score» (PCS) fra baseline til uke 12 sammenlignet med placebo. Forbedring i helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble opprettholdt under den åpne forlengelsen til og med uke 156.

Studie nr-axSpA II

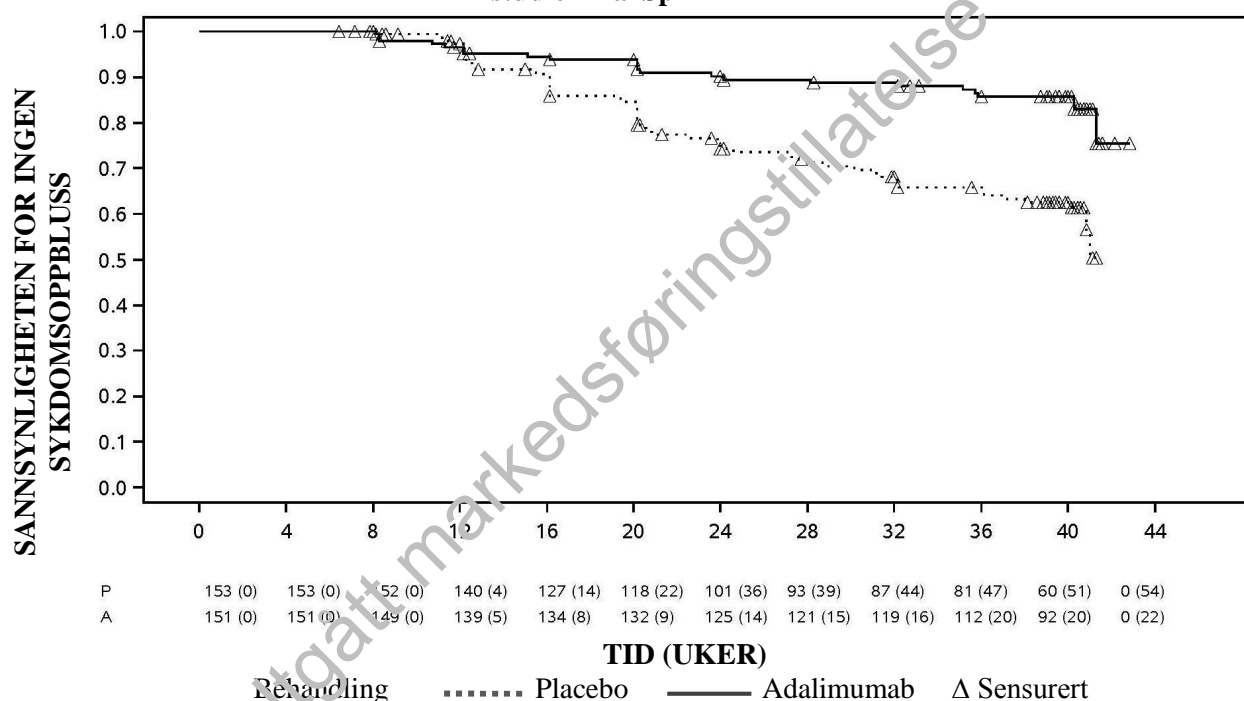
673 pasienter med aktiv nr-axSpA (gjennomsnittlig baseline sykdomsaktivitet [BASDAI] var 7,0) som hadde en utilstrekkelig respons til  $\geq 2$  NSAID, eller en intoleranse for eller en kontraindikasjon for NSAID ble inkludert i den åpne studieperioden av nr-axSpA II hvor de fikk adalimumab 40 mg annenhver uke i 28 uker.



Disse pasientene hadde også objektive bevis på inflammasjon i sakroilialleddene eller ryggraden vist ved MR eller forhøyet hs-CRP. Pasientene som oppnådde vedvarende remisjon i minst 12 uker (N = 305) (ASDAS < 1,3 ved ukene 16, 20, 24 og 28) i løpet av den åpne studieperioden ble randomisert til å få enten fortsatt behandling med adalimumab 40 mg annenhver uke (N = 152) eller placebo (N = 153) i ytterligere 40 uker i en dobbeltblind, placebokontrollert periode (total studievarighet på 68 uker). Pasienter som fikk sykdomsoppbluss i løpet av den dobbeltblinde perioden fikk adalimumab 40 mg annenhver uke som «rescue»-behandling i minst 12 uker.

Primærendepunktet var andel pasienter som ikke hadde sykdomsoppbluss ved uke 68 av studien. Oppbluss var definert som ASDAS  $\geq 2,1$  på to etterfølgende studiebesøk med fire ukers mellomrom. En større andel av pasientene som fikk adalimumab hadde ikke sykdomsoppbluss i løpet av den dobbeltblinde perioden sammenlignet med de som fikk placebo (70,4 % vs. 47,1 %,  $p < 0,001$ ) (figur 1).

**Figur 1: Kaplan-Meier kurver som oppsummerer tid til sykdomsoppbluss i studie nr-axSpA II**



Merk: P = Placebo (Antall med risiko for oppbluss (har fått oppbluss)); A = Adalimumab (Antall med risiko for oppbluss (har fått oppbluss)).

Blant de 68 pasientene som fikk sykdomsoppbluss i gruppen som fikk seponert behandling fullførte 65 12 uker «rescue»-behandling med adalimumab, hvorav 37 (56,9 %) gjenvant remisjon (ASDAS < 1,3) etter å ha gjenopptatt 12 uker med åpen behandling.

Ved uke 68 viste pasienter som fikk kontinuerlig Kromeysa-behandling statistisk signifikant større forbedring av tegn og symptomer på aktiv nr-axSpA sammenlignet med pasienter som fikk seponert behandling i den dobbeltblinde studieperioden (tabell 15).

**Tabell 15**  
**Effektrespons i den placebokontrollerte perioden for studie nr-axSpA II**

<b>Dobbeltblind respons ved uke 68</b>	<b>Placebo N = 153</b>	<b>Adalimumab N = 152</b>
ASAS <sup>a,b</sup> 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS <sup>a,b</sup> 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS <sup>a</sup> delvis remisjon	26,8 %	42,1 %**
ASDAS <sup>c</sup> inaktiv sykdom	33,3 %	57,2 %***
Delvis sykdomsoppbluss <sup>d</sup>	64,1 %	40,8 %***

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

<sup>b</sup> Baseline er definert som åpen studieperiode baseline når pasienter har aktiv sykdom.

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

<sup>d</sup> Delvis oppbluss er definert som ASDAS  $\geq$  1,3, men  $<$  2,1 på 2 etterfølgende studiebesøk.

\*\*\*, \*\* Statistisk signifikant ved henholdsvis  $p < 0,001$  og  $< 0,01$  for alle sammenligninger mellom adalimumab og placebo.

### *Psoriasisartritt*

Adalimumab 40 mg annenhver uke er undersøkt hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv psoriasisartritt i to placebokontrollerte studier, PsA-studiene I og II. PsA-studie I med 24 ukers varighet, behandlet 313 voksne pasienter som ikke hadde tilstrekkelig respons på ikke-steroid anti-inflammatorisk behandling, hvorav omtrent 50 % brukte metotreksat. PsA-studie II med 12 ukers varighet, behandlet 100 pasienter som ikke hadde tilstrekkelig respons på DMARD-behandling. Etter avslutning av begge studiene gikk 383 pasienter videre i et åpent forlengelsesstudie hvor 40 mg adalimumab ble gitt annenhver uke.

Det er utilstrekkelig dokumentasjon av effekten av adalimumab hos pasienter med ankyloserende spondylittlignende psoriasisleddskade på grunn av lavt antall pasienter i studien.

**Tabell 16**  
**ACR-respons i placebokontrollerte studier av psoriasisartritt**  
**(prosent av pasientene)**

Respons	PsA-studie I		PsA-studie II	
	Placebo N = 152	Adalimumab N = 151	Placebo N = 49	Adalimumab N = 51
ACR 20				
Uke 12	14 %	58 %***	16 %	39 %*
Uke 24	15 %	57 %***	N/A	N/A
ACR 50				
Uke 12	4 %	36 %***	2 %	25 %***
Uke 24	6 %	39 %***	N/A	N/A
ACR 70				
Uke 12	1 %	20 %***	0 %	14 %*
Uke 24	1 %	23 %***	N/A	N/A

\*\*\*  $p < 0,001$  for alle sammenligninger mellom adalimumab og placebo

\*  $p < 0,05$  for alle sammenligninger mellom adalimumab og placebo

N/A ikke aktuell

ACR-responser i PsA-studie I var lik både med og uten samtidig metotreksatbehandling.

ACR-responser ble opprettholdt i opptil 136 uker i den åpne forlengelsesstudien.

Radiografiske forandringer ble vurdert i studiene av psoriasisartritt. Røntgenbilder av hender, håndledd og føtter ble tatt ved oppstart og uke 24 i den dobbeltblindede delen av studien da pasientene

fikk adalimumab eller placebo, og ved uke 48 da alle pasienter var med i den åpne delen og fikk adalimumab. En modifisert Total Sharp Score (mTSS) som inkluderte distale interfalangeale ledd (dvs. ikke identisk til TSS brukt for revmatoid artritt), var brukt.

Behandling med adalimumab reduserte progresjonshastigheten til perifer leddskade sammenlignet med placebo målt ved forandringer i mTSS fra behandlingsstart (gjennomsnitt  $\pm$  SD)  $0,8 \pm 2,5$  i placebogruppen (ved uke 24) sammenlignet med  $0,0 \pm 1,9$ , ( $p < 0,001$ ) i adalimumab -gruppen (ved uke 48).

Hos pasienter som var behandlet med adalimumab og som ikke viste progresjon fra behandlingsstart til uke 48 ( $n = 102$ ), fortsatte 84 % å vise ingen radiografisk progresjon gjennom 144 uker med behandling. Pasienter behandlet med adalimumab hadde statistisk signifikant forbedring i fysisk funksjon vurdert ved HAQ og Short Form Health Survey (SF-36), sammenlignet med placebo ved uke 24. Pasientene viste fortsatt forbedret fysisk funksjon i opptil uke 136 i den åpne forlengelsesstudien.

### *Psoriasis*

Sikkerhet og effekt av adalimumab har vært undersøkt hos voksne pasienter med kronisk plakkpsoriasis ( $\geq 10$  % BSA og «Psoriasis Area and Severity Index» (PASI)  $\geq 12$  eller  $\geq 10$ ), som var kandidater for systemisk behandling eller lysbehandling i randomiserte, dobbeltblindede studier. I psoriasisstudiene I og II var 73 % av pasientene tidligere behandlet med systemisk behandling eller lysbehandling. Sikkerhet og effekt av adalimumab ble også undersøkt hos voksne pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis med samtidig hånd og/eller fot psoriasis, som var kandidater for systemisk behandling i en randomisert, dobbeltblindet studie (Psoriasisstudie III).

Psoriasisstudie I (REVEAL) undersøkte 1212 pasienter innenfor tre behandlingsperioder. I periode A fikk pasientene placebo og adalimumab med en startdose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg annenhver uke én uke etter den første dosen. Etter 16 uker med behandling gikk pasienter som oppnådde minst en PASI-respons på 75 (PASI-score forbedring minst 75 % i forhold til behandlingsstart), videre til periode B og fikk «open-label» 40 mg adalimumab annenhver uke. Pasienter som opprettholdt  $\geq$  PASI 75-respons ved uke 33 og som var opprinnelig randomiserte til aktiv behandling i periode A, ble randomisert på nytt i periode C til å få 40 mg adalimumab annenhver uke eller placebo i ytterligere 19 uker. På tvers av alle behandlingsgrupper var den gjennomsnittlige PASI-score 18,9 ved behandlingsstart, og «Physicians Global Assessment» (PGA)-score var klassifisert fra «moderat» (53 % av de inkluderte pasientene) til «alvorlig» (41 %) eller «svært alvorlig» (6 %).

Psoriasisstudie II (CHAMPION) sammenlignet effekt og sikkerhet av adalimumab versus metotreksat og placebo hos 271 pasienter. Pasientene fikk enten placebo, en startdose på 7,5 mg metotreksat og deretter opptrapping av dosen frem til uke 12 med en maksimumsdose på 25 mg, eller en startdose på 80 mg adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (starter en uke etter den første dosen) i 16 uker. Det finnes ingen data som sammenligner adalimumab og metotreksat utover 16 uker. Pasienter som fikk metotreksat og som oppnådde  $\geq$  PASI 50-respons ved uke 8 og/eller 12, fikk ingen ytterligere doseøkning. På tvers av alle behandlingsgrupper var den gjennomsnittlige PASI-score 19,7 ved behandlingsstart, og PGA-score var klassifisert fra «mild» ( $< 1$  %) til «moderat» (48 %) til «alvorlig» (46 %) eller «svært alvorlig» (6 %).

Pasientene som deltok i alle fase 2- og fase 3-psoriasisstudier var kvalifiserte til å delta i en åpen forlengelsesstudie, hvor adalimumab ble gitt i en tilleggsperiode på minst 108 uker.

I psoriasisstudiene I og II var et primærendepunkt andel pasienter som oppnådde PASI 75-respons fra behandlingsstart til uke 16 (se tabellene 17 og 18).

**Tabell 17**  
**Psoriasisstudie I (REVEAL) - effektresultater ved 16 uker**

	<b>Placebo</b> <b>N = 398</b> <b>n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg</b> <b>annenhver uke</b> <b>N = 814</b> <b>n (%)</b>
≥ PASI 75 <sup>a</sup>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
PGA: «Klar»/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>
<sup>a</sup> Prosent av pasienter som oppnådde PASI 75-respons ble beregnet som senterjustert rate		
<sup>b</sup> p < 0,001, Adalimumab vs. placebo		

**Tabell 18**  
**Psoriasisstudie II (CHAMPION) - effektresultater ved 16 uker**

	<b>Placebo</b> <b>N = 53</b> <b>n (%)</b>	<b>MTX</b> <b>N = 110</b> <b>n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg</b> <b>annenhver uke</b> <b>N = 108</b> <b>n (%)</b>
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
PGA: «Klar»/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a, b</sup>
<sup>a</sup> p < 0,001 Adalimumab vs. placebo			
<sup>b</sup> p < 0,001 Adalimumab vs. metotretsat			
<sup>c</sup> p < 0,01 Adalimumab vs. placebo			
<sup>d</sup> p < 0,05 Adalimumab vs. metotretsat			

I psoriasisstudie I opplevde 28 % av pasientene som hadde PASI 75-respons og som var randomisert på nytt til placebo ved uke 33, «tap av tilfredsstillende respons» (PASI-score etter uke 33 og ved eller før uke 52 som resulterte i < PASI 50-respons i forhold til baseline, med en minimum 6-punkts økning i PASI-score i forhold til uke 33). Tilsvarende for pasienter som fortsatte med adalimumab var 5 %, p < 0,001. Av de pasientene som opplevde tap av tilfredsstillende respons etter ny randomisering til placebo og som deretter ble inkludert i en åpen forlengelsesstudie, gjenvant 38 % (25/66) og 55 % (36/66) PASI 75-respons etter henholdsvis 12 og 24 uker med re-behandling.

Totalt 233 pasienter med PASI 75-respons ved uke 16 og 33 fikk kontinuerlig behandling med adalimumab i psoriasisstudie I 52 uker, og fortsatte med adalimumab i en åpen forlengelsesstudie. PASI 75 og PGA- «klar» eller -minimal responsrate hos disse pasientene var henholdsvis 74,7 % og 59,0 % etter en periode på 108 uker i den åpne forlengelsesstudien (totalt 160 uker). I en analyse ble alle pasientene som hadde frafall pga. bivirkninger, mangel på effekt eller som dose-eskalerte, ansett som ikke-respondere. Hos disse pasientene var PASI 75 og PGA-«klar» eller -minimal responsrater henholdsvis 69,6 % og 55,7 % etter en tilleggsperiode på 108 uker i den åpne forlengelsesstudien (totalt 160 uker).

Totalt 347 stabile respondere deltok i en åpen forlengelsesstudie der seponering og re-behandling ble evaluert. Under seponeringsperioden kom symptomene på psoriasis tilbake over tid med en mediantid for tilbakefall (nedgang i PGA «moderat» eller verre) på ca. 5 måneder. Ingen av disse pasientene opplevde tilbakefall («rebound») under seponeringsperioden. Totalt 76,5 % (218/285) av pasientene som startet behandlingen på nytt hadde en PGA-«klar» eller -minimal respons etter 16 uker med

behandling, uavhengig om de hadde tilbakefall under seponeringsperioden, henholdsvis (69,1 % [123/178] og 88,8 % [95/107] for pasienter som hadde tilbakefall eller ikke hadde tilbakefall under seponeringsperioden). En tilsvarende sikkerhetsprofil ble observert under gjenopptagelse av behandlingen som før seponering.

Signifikant forbedring ved uke 16 fra behandlingsstart sammenlignet med placebo (studiene I og II) og metotreksat (studie II) ble vist i DLQI (Dermatology Life Quality Index). I studie I var også forbedringer i sammenlagt score for de fysiske og mentale komponentene i SF-36 signifikante sammenlignet med placebo.

I en åpen forlengelsesstudie hos pasienter som økte dosen fra 40 mg annenhver uke til 40 mg pr. uke på grunn av PASI-respons under 50 %, oppnådde 26,4 % (92/349) og 37,8 % (132/349) av pasientene PASI 75-respons ved henholdsvis uke 12 og 24.

Psoriasisstudie III (REACH) sammenlignet effekt og sikkerhet av adalimumab versus placebo hos 72 pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis og hånd og/eller fot psoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (med oppstart én uke etter den første dosen) eller placebo i 16 uker. Ved uke 16 hadde en statistisk signifikant større andel av pasientene som fikk adalimumab oppnådd PGA-score «klar» eller «nesten klar» for hender og/eller føtter, sammenlignet med pasientene som fikk placebo (henholdsvis 30,6 % versus 4,3 %, [p = 0,014]).

Psoriasisstudie IV sammenlignet effekt og sikkerhet av adalimumab versus placebo hos 217 voksne pasienter med moderat til alvorlig neglepsoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (med oppstart én uke etter den første dosen) eller placebo i 26 uker, etterfulgt av en åpen forlengelsesperiode med adalimumab-behandling i ytterligere 26 uker. Vurdering av neglepsoriasis inkluderte Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) og Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (se tabell 19). Behandling med adalimumab viste en behandlingsfordel hos pasienter med neglepsoriasis med ulik grad av hudpåvirkning (BSA  $\geq$  10 % (60 % av pasientene) og BSA < 10 % og  $\geq$  5 % (40 % av pasientene)).

**Tabell 19**  
**Psoriasisstudie IV – effektresultater ved 16, 26 og 52 uker**

Endepunkt	Uke 16 Placebokontrollert		Uke 26 Placebokontrollert		Uke 52 Åpen studie
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 109	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F «klar»/minimal og	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Prosentvis endring i total fingernegl NAPSI (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup>p < 0,001 Adalimumab vs. placebo

Pasienter behandlet med adalimumab viste ved uke 26 statistisk signifikante forbedringer sammenlignet med pasienter behandlet med placebo i DLQI.

### *Pediatrik plakkpsoriasis*

Effekten av adalimumab ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 114 pediatriske pasienter fra alderen 4 år med alvorlig kronisk plakkpsoriasis (definert ved PGA  $\geq$  4 eller  $>$  20 % BSA eller  $>$  10 % BSA inkludert veldig tykke lesjoner eller PASI  $\geq$  20 eller PASI  $\geq$  10 inkludert klinisk relevant påvirkning av ansikt, genitalia eller hånd/fot), som var utilstrekkelig behandlet med topikal behandling og helioterapi eller lysbehandling.

Pasientene fikk enten adalimumab 0,8 mg/kg annenhver uke (opptil 40 mg), 0,4 mg/kg annenhver uke (opptil 20 mg) eller metotreksat 0,1-0,4 mg/kg ukentlig (opptil 25 mg). Ved uke 16, hadde flere pasienter randomisert til adalimumab 0,8 mg/kg positiv respons (f.eks. PASI 75) sammenlignet med de som ble randomisert til gruppen med 0,4 mg/kg annenhver uke eller metotreksat.

**Tabell 20: Pediatrik plakkpsoriasis – effektresultater ved uke 16**

	MTX <sup>a</sup> N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg annenhver uke N = 38
PASI 75 <sup>b</sup>	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: «Klar»/minimal <sup>c</sup>	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

a MTX = metotreksat

b p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX

c p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX

Pasienter som oppnådde PASI 75 og PGA «klar» eller minimal fikk stoppet behandlingen i opptil 36 uker og ble overvåket for tap av sykdomskontroll (f.eks. forverring av PGA med minst 2 i score). Pasientene ble deretter re-behandlet med adalimumab 0,8 mg/kg annenhver uke i 16 tilleggsuker, og responsraten observert under re-behandling var tilsvarende funn fra tidligere dobbeltblindet periode: PASI 75 respons på 78,9 % (15 av 19 personer) og PGA «klar» eller minimal på 52,6 % (10 av 19 personer).

I den åpne perioden av studiet, ble PASI 75 og PGA «klar» eller minimal opprettholdt i en tilleggsperiode på 52 uker uten nye sikkerhetsfunn.

### *Crohns sykdom*

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert hos over 1500 pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom (Crohn's Disease Activity Index (CDAI)  $\geq$  220 and  $\leq$  450) i randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier. Samtidige stabile doser med aminosalisylater, kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler var tillatt og 80 % av pasientene fortsatte å ta minst ett av disse legemidlene.

Induksjon av klinisk remisjon (definert som CDAI  $<$  150) ble vurdert i to studier, CD-studie I (CLASSIC I) og CD-studie II (GAIN). I CD-studie I ble 299 pasienter som aldri hadde brukt TNF-antagonister randomisert til en av fire behandlingsgrupper; placebo ved uke 0 og 2, 160 mg adalimumab ved uke 0 og 80 mg ved uke 2, 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2, og 40 mg ved uke 0 og 20 mg ved uke 2. I CD-studie II ble 325 pasienter som hadde mistet respons eller var intolerante for infliksimab randomisert til enten 16 mg adalimumab ved uke 0 og 80 mg ved uke 2 eller placebo ved ukene 0 og 2. Primære ikke-responsere ble ekskludert fra studiene og disse pasientene ble derfor ikke evaluert videre.

Vedlikehold av klinisk remisjon ble vurdert i CD-studie III (CHARM). I CD-studie III fikk 854 pasienter 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2 (åpen behandling). Ved uke 4 ble pasientene randomisert til 40 mg annenhver uke, 40 mg hver uke, eller placebo. Studien varte i totalt 56 uker. Pasienter med klinisk respons (reduksjon i CDAI  $\geq$  70) ved uke 4 ble stratifisert og analysert separat fra de som ikke hadde klinisk respons ved uke 4. Nedtrapping av kortikosteroider ble tillatt etter uke 8.

CD-studie I og CD-studie II induksjon av remisjon og responsnivåer er vist i tabell 21.

**Tabell 21**  
**Induksjon av klinisk remisjon og respons**  
**(prosent av pasientene)**

	CD-studie I: Infliksimabnaive pasienter			CD -studie II: Infliksimaberfarne pasienter	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Uke 4					
Klinisk remisjon	12 %	24 %	36 % *	7 %	21 % *
Klinisk respons (CR-100)	24 %	37 %	49 % **	25 %	38 % **

Alle p-verdiene er parvise sammenligninger av forholdene adalimumab *versus* placebo

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

Lignende remisjonsnivåer ble observert ved uke 8 for induksjonsregimene med 160/80 mg og 80/40 mg, og bivirkninger ble hyppigere observert i gruppen med 160/80 mg.

Ved uke 4 i CD-studie III oppnådde 58 % (499/854) av pasienter klinisk respons og ble vurdert i den primære analysen. Av de som oppnådde klinisk respons ved uke 4, var 48 % tidligere behandlet med andre TNF-antagonister. Vedlikehold av remisjon og responsnivåer er vist i tabell 22.

Resultater for klinisk remisjon var relativt konstante, uavhengig av tidligere behandling med TNF-antagonist.

Sykdomsrelatert sykehusinnleggelse og kirurgi var statistisk signifikant redusert med adalimumab sammenlignet med placebo ved uke 56.

**Tabell 22**  
**Vedlikehold av klinisk remisjon og respons**  
**(prosent av pasientene)**

	Placebo	40 mg adalimumab annenhver uke	40 mg adalimumab hver uke
<b>Uke 26</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klinisk remisjon	17 %	40 %*	47 %*
Klinisk respons (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pasienter i steroidfri remisjon for $\geq 90$ dager <sup>a</sup>	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
<b>Uke 56</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klinisk remisjon	12 %	36 %*	41 %*
Klinisk respons (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pasienter i steroidfri remisjon for $\geq 90$ dager <sup>a</sup>	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

\*  $p < 0,001$  for adalimumab *versus* placebo parvise sammenligninger av proporsjoner

\*\*  $p < 0,02$  for adalimumab *versus* placebo parvise sammenligninger av proporsjoner

<sup>a</sup> Av de som fikk kortikosteroider ved baseline

Blant pasienter som ikke viste respons ved uke 4, oppnådde 43 % av dem som fikk vedlikeholdsdose med adalimumab respons ved uke 12 sammenlignet med 30 % av de som fikk vedlikeholdsbehandling med placebo. Disse resultatene tyder på at pasienter som ikke viser respons ved uke 4 drar nytte av å fortsette med vedlikeholdsterapi til uke 12. Fortsatt terapi utover 12 uker resulterte ikke i signifikant høyere respons (se pkt. 4.2).

117/276 pasienter fra CD-studie I og 272/777 pasienter fra CD-studie II og III ble fulgt opp minst 3 år i åpen behandling med adalimumab. Henholdsvis 88 og 189 pasienter forble i klinisk remisjon. Klinisk respons (CR-100) ble opprettholdt hos henholdsvis 102 og 233 pasienter.

### Livskvalitet

CD-studie I og CD-studie II viste statistisk signifikant forbedring i sykdomsspesifikk livskvalitetsscore IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) ved uke 4 hos pasienter som var randomisert til adalimumab 80/40 mg og adalimumab 160/80 mg sammenlignet med placebo. Det samme ble også sett ved uke 26 og 56 i CD-studie III blant gruppene som fikk behandling med adalimumab sammenlignet med placebogruppen.

### *Pediatrik Crohns sykdom*

Adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet klinisk studie designet for å evaluere effekt og sikkerhet av induksjons- og vedlikeholdsbehandling med doser avhengig av kroppsvekt ( $< 40$  kg eller  $\geq 40$  kg) hos 192 pediatriske pasienter i alderen mellom 6 og 17 år (inkludert) med moderat til alvorlig Crohns sykdom (CD), definert som «Pediatric Crohns Disease Activity Index» (PCDAI) score  $> 30$ . Pasientene måtte ha mislyktes på konvensjonell terapi (inkludert et kortikosteroid og/eller et immunmodulerende middel) for CD. Pasientene kan også tidligere ha mistet respons eller vært intolerante overfor infliksimab.

Alle pasienter fikk åpen induksjonsbehandling med en dose basert på deres baseline kroppsvekt: 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2 for pasienter  $\geq 40$  kg, og henholdsvis 80 mg og 40 mg for pasienter  $< 40$  kg.



Ved uke 4 ble pasientene randomisert til vedlikeholdsbehandling 1:1 basert på deres kroppsvekt til enten lav dose eller standard dose som vist i tabell 23.

**Tabell 23**  
**Vedlikeholdsbehandling**

<b>Pasientvekt</b>	<b>Lav dose</b>	<b>Standard dose</b>
< 40 kg	10 mg annenhver uke	20 mg annenhver uke
≥ 40 kg	20 mg annenhver uke	40 mg annenhver uke

#### Effektresultater

Studiens primære endepunkt var klinisk remisjon ved uke 26, definert som PCDAI score  $\leq 10$ .

Klinisk remisjon og klinisk respons (definert som reduksjon i PCDAI-score på minst 15 poeng fra baseline) er presentert i tabell 24. Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler er presentert i tabell 25.

Utgått markedsføringstillatelse

**Tabell 24**  
**Pediatrik CD-studie**  
**PCDAI klinisk remisjon og respons**

	<b>Standard dose 40/20 mg annenhver uke N = 93</b>	<b>Lav dose 20/10 mg annenhver uke N = 95</b>	<b>p-verdi*</b>
<b>Uke 26</b>			
Klinisk remisjon	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinisk respons	59,1 %	48,4 %	0,073
<b>Uke 52</b>			
Klinisk remisjon	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinisk respons	41,9 %	28,4 %	0,038

\* p-verdi for standard dose *versus* lav dose sammenligning.

**Tabell 25**  
**Pediatrik CD-studie**  
**Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler og fistelremisjon**

	<b>Standard dose 40/20 mg annenhver uke</b>	<b>Lav dose 20/10 mg annenhver uke</b>	<b>p-verdi<sup>1</sup></b>
<b>Seponering av kortikosteroider</b>	<b>N = 33</b>	<b>N = 38</b>	
Uke 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Uke 52	69,7 %	60,5 %	0,420
<b>Seponering av immunmodulerende midler<sup>2</sup></b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	
Uke 52	30,0 %	29,8 %	0,983
<b>Fistelremisjon<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	
Uke 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Uke 52	40,0 %	23,8 %	0,303

<sup>1</sup> p-verdi for standard dose *versus* lav dose sammenligning.

<sup>2</sup> Immunsuppressiv behandling kunne bare bli seponert ved eller etter uke 26 ved utprøvers diskresjon hvis pasienten oppfynte kriteriet for klinisk respons

<sup>3</sup> definert som en lukking av alle fistler som ble drenert ved baseline på minst 2 påfølgende post-baseline besøk

Statistisk signifikant økning (forbedring) fra baseline til uke 26 og 52 i Body Mass Index og veksthastighet ble observert for begge behandlingsgrupper.

Statistisk og klinisk signifikant forbedring fra baseline ble også observert i begge behandlingsgrupper for parametre innen livskvalitet (inkludert IMPACT III).

Ett hundre pasienter (n = 100) fra Pediatrik CD-studien fortsatte i en «open-label» langtids forlengelsesstudie. Etter 5 år med adalimumab-behandling var 74 % (37/50) av de 50 gjenværende pasientene i studien fortsatt i klinisk remisjon og 92 % (46/50) av pasientene fortsatte å ha klinisk respons per PCDAI.

## Ulcerøs kolitt

Sikkerhet og effekt av flere doser adalimumab ble vurdert hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo score 6 til 12 med endoskopi subscore på 2 til 3) i randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier.

I studien UC-I ble 390 TNF-antagonistnaive pasienter randomisert til enten placebo ved uke 0 og 2, 160 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 80 mg ved uke 2, eller 80 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 40 mg ved uke 2. Etter uke 2 fikk pasientene i begge adalimumab-armene 40 mg annenhver uke. Klinisk remisjon (definert som Mayo score  $\leq 2$  uten subscore  $> 1$ ) ble vurdert ved uke 8.

I studien UC-II fikk 248 pasienter 160 mg adalimumab ved uke 0, 80 mg ved uke 2 og deretter 40 mg annenhver uke, og 246 pasienter fikk placebo. Kliniske resultater ble vurdert for induksjon av remisjon ved uke 8 og for vedlikehold av remisjon ved uke 52.

Pasienter indusert med 160/80 mg adalimumab oppnådde klinisk remisjon versus placebo ved uke 8 i statistisk signifikant større prosentandeler i studie UC-I (henholdsvis 18 % vs. 9 %,  $p = 0,031$ ) og studie UC-II (henholdsvis 17 % vs. 9 %,  $p = 0,019$ ). Blant pasienter som ble behandlet med adalimumab i studien UC-II og som var i remisjon ved uke 8, var 21/41 (51 %) også i remisjon ved uke 52.

Resultater for studiepopulasjonen fra UC-II er vist i tabell 26.

**Tabell 26**  
**Respons, remisjon og tilheling av slimhinner i studie UC-II**  
**(prosent av pasientene)**

	<b>Placebo</b>	<b>Adalimumab 40 mg annenhver uke</b>
Uke 52	<b>N = 246</b>	<b>N = 248</b>
Klinisk respons	18 %	30 % *
Klinisk remisjon	9 %	17 % *
Tilheling av slimhinner	15 %	25 % *
Steroid-fri remisjon $\geq 90$ dager <sup>a</sup>	6 % (N = 140)	13 % * (N = 150)
Uke 8 og 52		
Vedvarende respons	12 %	24 % **
Vedvarende remisjon	4 %	8 % *
Vedvarende tilheling av slimhinner	11 %	19 % *

Klinisk remisjon er Mayo score  $\leq 2$  med ingen subscore  $> 1$ ;

Klinisk respons er reduksjon fra baseline i Mayo score  $\geq 3$  poeng og  $\geq 30$  % pluss en reduksjon i rektal blødning subscore [RMS]  $\geq 1$  eller en absolutt RBS på 0 eller 1;

\* $p < 0,05$  for adalimumab vs. placebo, parvis sammenligning av proporsjoner

\*\* $p < 0,001$  for adalimumab vs. placebo, parvis sammenligning av proporsjoner

<sup>a</sup> Av de som mottar kortikosteroider ved baseline

Av de pasientene som hadde en respons i uke 8, oppnådde 47 % respons, 29 % var i remisjon, 41 % hadde tilheling av slimhinner, og 20 % var i steroidfri remisjon i  $\geq 90$  dager ved uke 52.

Omtrent 40 % av pasientene i studien UC-II hadde tidligere vært behandlet med TNF-antagonisten infliximab uten tilfredsstillende effekt. Effekten av adalimumab hos disse pasientene ble redusert

sammenlignet med det hos anti-TNF-naive pasienter. Blant pasienter som hadde mislyktes med tidligere anti-TNF behandling, ble remisjon ved uke 52 oppnådd av 3 % på placebo og 10 % på adalimumab.

Pasienter fra studiene UC-I og UC-II hadde muligheten til å gå over i en åpen langsiktig forlengelsesstudie (UC-III). Etter 3 års behandling med adalimumab, fortsatte 75 % (301/402) å være i klinisk remisjon per partiell Mayo score.

#### Forekomst av sykehusinnleggelser

I løpet av 52 uker i studiene UC-I og UC-II, ble det observert lavere forekomst av sykehusinnleggelser uansett årsak og UC-relaterte sykehusinnleggelser for behandlingsgruppen som fikk adalimumab sammenlignet med placebogruppen. Antall sykehusinnleggelser uansett årsak i adalimumabgruppen var 0,18 per pasientår vs. 0,26 per pasientår i placebogruppen og tilsvarende utfall for UC-relaterte sykehusinnleggelser var 0,12 per pasientår vs. 0,22 per pasientår.

#### Livskvalitet

Behandling med adalimumab, i studien UC-II, førte til forbedring i IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) score.

#### Uveitt

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble undersøkt hos voksne pasienter med ikke-infeksiøs intermediær, bakre og panuveitt, eksklusive pasienter med isjær fremre uveitt, i to randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier (UV I og II). Pasientene fikk placebo eller adalimumab i en startdose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg annenhver uke én uke etter startdosen. Samtidige stabile doser med ett ikke-biologisk immunsuppressivum var tillatt.

UV I-studien undersøkte 217 pasienter med aktiv uveitt til tross for behandling med kortikosteroider (peroral prednisondose på 10 til 60 mg/dag). Alle pasienter fikk en 2-ukers standardisert dose med 60 mg prednison/dag ved studiestart, etterfulgt av en obligatorisk gradvis nedtrappingsplan, med komplett seponering av kortikosteroider ved uke 15.

UV II-studien undersøkte 226 pasienter med inaktiv uveitt med behov for kronisk kortikosteroidbehandling (peroral prednison p 10 til 35 mg/dag) ved baseline for å kontrollere sykdommen. Pasientene gjennomgikk deretter en obligatorisk nedtrappingsplan, med komplett seponering av kortikosteroider ved uke 19.

Det primære effektendepunktet i begge studier var «tid til behandlingssvikt». Behandlingssvikt var definert som utfall med flere komponenter basert på inflammatoriske korioretinale og/eller inflammatoriske retinale vaskulære lesjoner, gradering av celler i fremre kammer, grad av uklarheter i glasslegemet og beste korrigerende synsstyrke.

#### Klinisk respons

Resultater fra begge studier viste statistisk signifikant reduksjon i risikoen for ehandlingssvikt hos pasienter behandlet med adalimumab versus pasienter som fikk placebo (se tabell 27). Begge studier viste en tidlig og vedvarende effekt av adalimumab på raten av behandlingssvikt versus placebo (se figur 2).

**Tabell 27**  
**Tid til behandlingssvikt i UV I- og UV II-studiene**

Analyse Behandling	N	Behandlings- svikt N (%)	Median tid til behandlingssvikt (måneder)	HR <sup>a</sup>	KI 95 % for HR <sup>a</sup>	P-verdi <sup>b</sup>
<b>Tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 6 i UV I-studien</b>						
Primæranalyse (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
<b>Tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 2 i UV II-studien</b>						
Primæranalyse (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE <sup>c</sup>	0,57	0,39, 0,84	0,004

Merk: Behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (UV I-studien), eller ved eller etter uke 2 (UV II-studien), ble regnet som en hendelse. Avbrudd på grunn av andre årsaker enn behandlingssvikt, ble korrigert på tidspunktet for avbruddet.

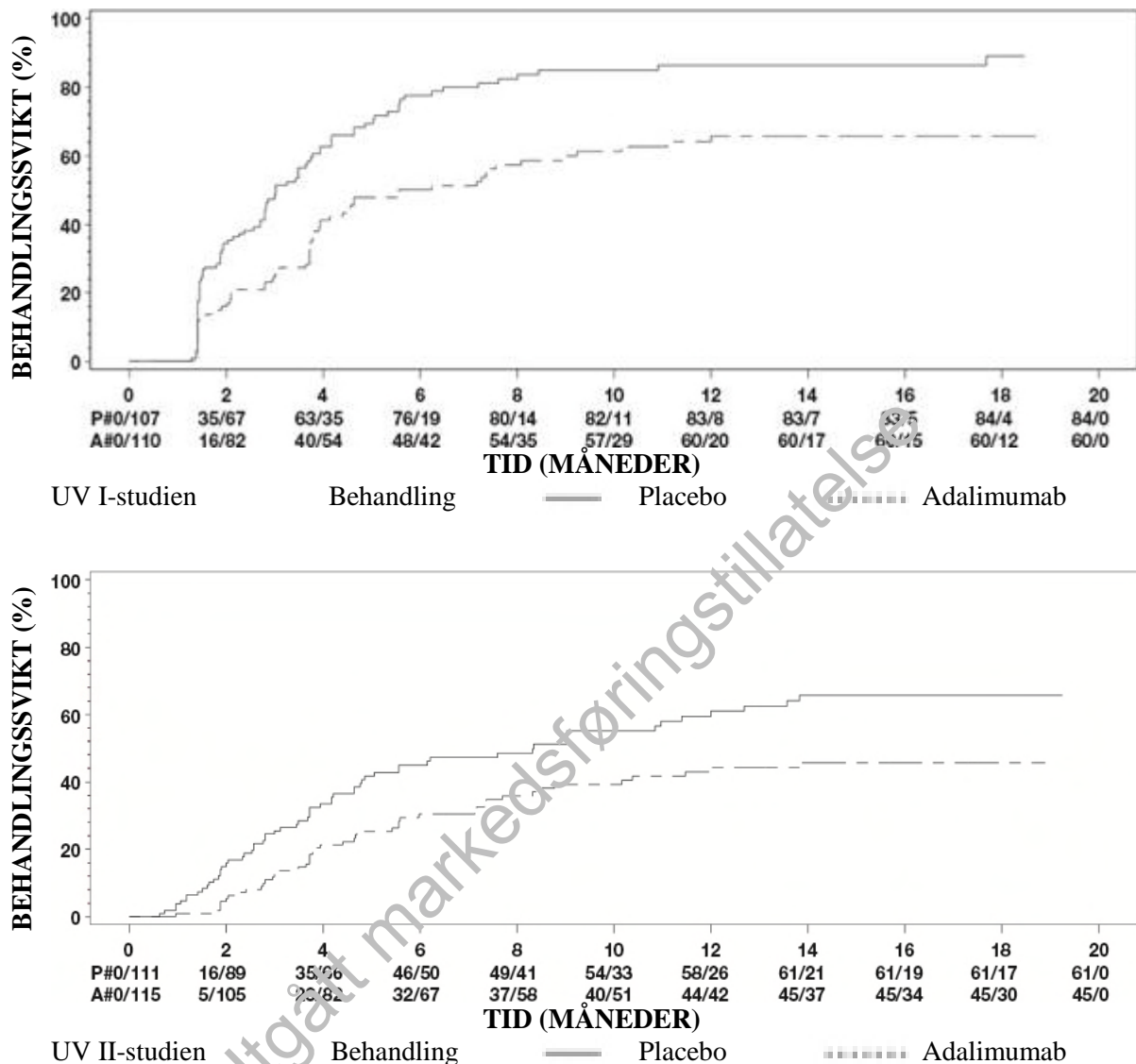
<sup>a</sup> HR for adalimumab vs. placebo fra proporsjonal hazard regresjon med behandling som faktor.

<sup>b</sup> 2-sidet P-verdi ved log rank test.

<sup>c</sup> NE = ikke estimerbar. Færre enn halvparten av risikopasientene hadde en hendelse.

Utgått markedsføringstillatelse

**Figur 2: Kaplan-Meier-kurve som viser tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (UV I-studien) eller uke 2 (UV II-studien)**



Merk: P# = placebo (Antall hendelser/Antall i risiko); A# = adalimumab (Antall hendelser/Antall i risiko).

I studie UV I ble statistisk signifikante forskjeller i favør av adalimumab versus placebo observert for hver komponent som sammen definerer behandlingssvikt. I studie UV II ble statistisk signifikante forskjeller observert kun for synsskarphet (BCVA), men de andre komponentene viste numerisk forskjell i favør adalimumab.

Av de 417 pasientene som ble inkludert i den ukontrollerte langtidsforlengelsesstudien av UV I og UV II, ble 46 pasienter vurdert som ikke-kvalifiserte (f.eks. utviklet komplikasjoner sekundært til diabetisk retinopati, på grunn av kataraktoperasjon, eller vitrektomi) og ble ekskludert fra den primære effektanalysen. Av de 371 gjenstående pasientene fullførte 276 pasienter 78 uker med åpen adalimumab-behandling. Basert på observerte data («observed data approach») hadde 222 (80,4 %) inaktiv sykdom (ingen aktive inflammatoriske lesjoner, cellegradering i fremre kammer (AC)  $\leq 0,5+$ , uklarhet i glasslegemet («vitreous haze», VH) gradering  $\leq 0,5+$ ) med en samtidig steroiddose  $\leq 7,5$  mg per dag, og 184 (66,7 %) oppnådde steroidfri inaktiv sykdom. Beste korrigerte synsskarphet (BCVA) ble enten forbedret eller opprettholdt ( $< 5$  bokstaver svekkelse) i 88,4 % av øynene ved uke 78. Av

pasientene som avsluttet studien før uke 78, avsluttet 11 % på grunn av bivirkninger og 5 % på grunn av utilstrekkelig respons på adalimumab-behandling.

### Livskvalitet

Pasientrapporterte resultater vedrørende synsrelatert funksjon ble målt ved bruk av NEI VFQ-25 i begge kliniske studier. Numerisk forskjell i favør adalimumab ble vist for de fleste subscores med statistisk signifikante gjennomsnittlige forskjeller for generelt syn, øyesmerter, nærsyn, psykisk helse og total score i studie UV I, og for generelt syn og psykisk helse i studie UV II. Synsrelaterte effekter som ikke var numerisk i favør av adalimumab var fargesyn i studie UV I og fargesyn, sidesyn og nærsyn i studie UV II.

### Pediatrik uveitt

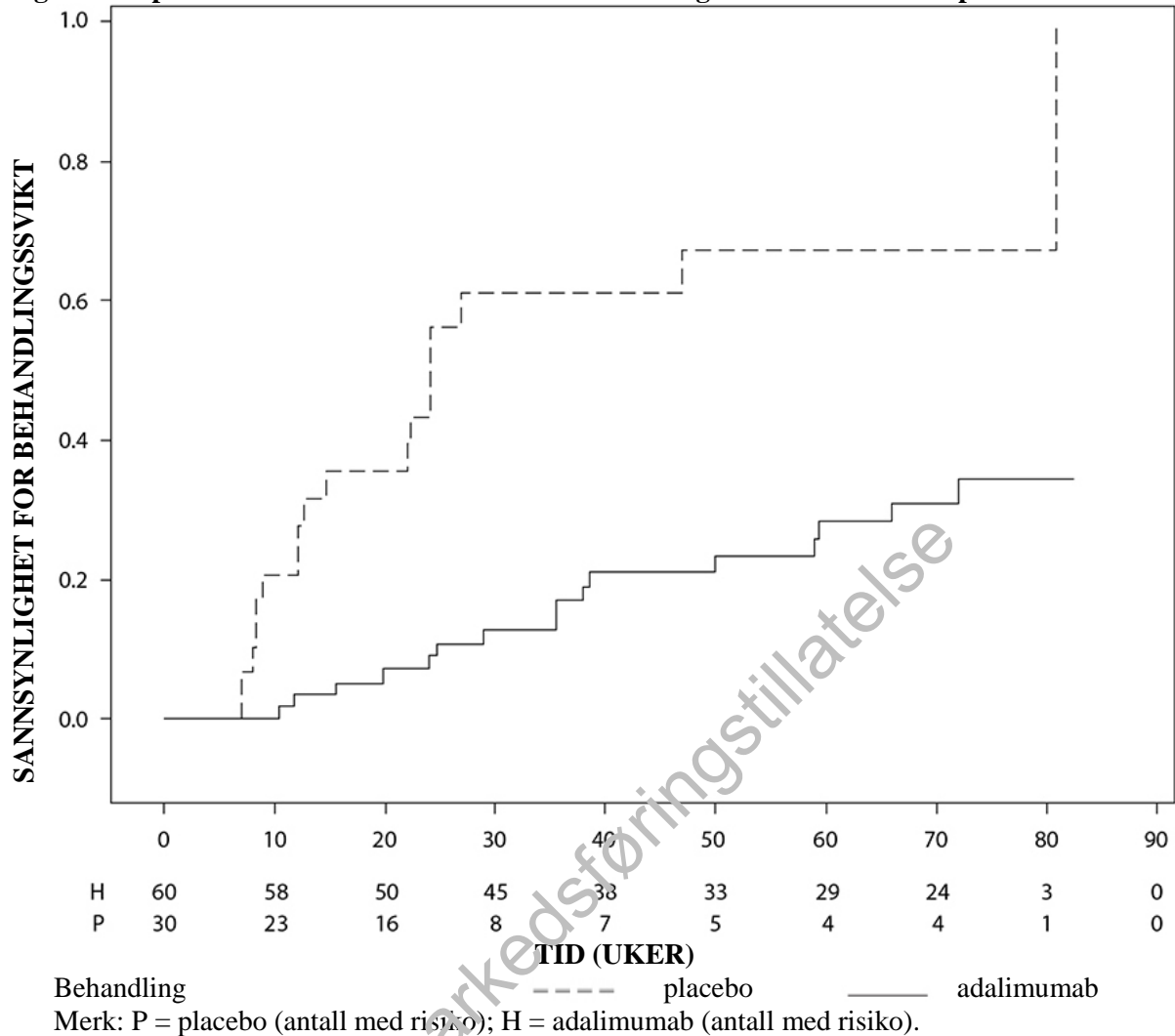
Sikkerhet og effekt av adalimumab ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 90 pediatriske pasienter mellom 2 og < 18 år med aktiv JIA-assosiert ikke-infeksiøs fremre uveitt, som ikke responderte på behandling etter minst 12 ukers behandling med metotreksat. Pasientene fikk enten placebo eller 20 mg adalimumab (hvis < 30 kg) eller 40 mg adalimumab (hvis  $\geq$  30 kg) annenhver uke i kombinasjon med deres baselinedose av metotreksat.

Det primære endepunktet var «tid til behandlingssvikt». Kriteriene som definerte behandlingssvikt var forverret eller vedvarende okulær inflammasjon uten forbedring, dersom forbedring med utvikling av vedvarende okulære komorbiditeter eller forverring av okulære komorbiditeter, bruk av samtidige legemidler uten tillatelse, og behandlingspause i en lengre tidsperiode.

### Klinisk respons

Adalimumab forlenget tiden til behandlingssvikt signifikant, sammenlignet med placebo (se figur 3,  $p < 0,0001$  ved log rank test). Median tid til behandlingssvikt var 24,1 uker for pasienter behandlet med placebo. Det var ikke mulig å vurdere median tid til behandlingssvikt for pasienter behandlet med adalimumab, fordi mindre enn halvparten av pasientene opplevde behandlingssvikt. Adalimumab reduserte risikoen for behandlingssvikt signifikant med 75 % i forhold til placebo, som vist ved hazard ratio (HR = 0,25 [95 % KI: 0,12, 0,49]).

**Figur 3: Kaplan-Meier-kurve som viser tid til behandlingssvikt i studien med pediatrik uveitt**



### Immunogenisitet

Anti-adalimumab antistoffer kan dannes ved behandling med adalimumab. Dannelse av anti-adalimumab antistoffer er knyttet til økt clearance og redusert effekt av adalimumab. Det finnes ingen tydelig sammenheng mellom forekomsten av anti-adalimumab antistoffer og forekomsten av bivirkninger.

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referanselegemidlet som inneholder adalimumab i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen innen ulcerøs kolitt, se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon og distribusjon

Etter subkutan administrasjon av en enkeltdose på 40 mg er absorpsjonen og distribusjonen av adalimumab langsom, med maksimale serumkonsentrasjoner etter omkring 5 dager. Den gjennomsnittlige absolute biotilgjengeligheten for adalimumab estimert fra tre studier etter en enkeltdose på 40 mg gitt subkutan var 64 %. Etter enkeltdoser administrert intravenøst i området 0,25 til 10 mg/kg var konsentrasjonene proporsjonale med dosen. Etter doser på 0,5 mg/kg (40 mg) varierte



clearance fra 11 til 15 ml/time, distribusjonsvolumet ( $V_{ss}$ ) varierte fra 5 til 6 liter, og den gjennomsnittlige terminalfase halveringstiden var ca. to uker. Adalimumab-konsentrasjonene i synovialvæsken hos flere pasienter med revmatoid artritt varierte fra 31 til 96 % av konsentrasjonene i serum.

Etter subkutan administrasjon av 40 mg adalimumab annenhver uke hos voksne pasienter med revmatoid artritt (RA), var gjennomsnittlig «trough»-konsentrasjon ved steady-state på henholdsvis omkring 5 mikrogram/ml (uten samtidig metotreksat) og 8 til 9 mikrogram/ml (med samtidig metotreksat). «Trough»-nivåene av adalimumab i serum ved steady-state økte omtrent proporsjonalt med dosen etter 20, 40 og 80 mg administrert subkutant annenhver uke og hver uke.

Etter administrering av 24 mg/m<sup>2</sup> (opptil maksimum 40 mg) subkutant annenhver uke hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) i alderen 4 til 17 år, var gjennomsnittlig adalimumabkonsentrasjon i serum ved steady-state (verdier målt fra uke 20 til 48) på  $5,6 \pm 5,6$  mikrogram/ml (102 % CV) uten samtidig bruk av metotreksat og  $10,9 \pm 5,2$  mikrogram/ml (47,7 % CV) ved samtidig bruk av metotreksat.

Hos pasienter med polyartikulær JIA i alderen 2 til < 4 år eller fra 4 år og oppover og med kroppsvekt < 15 kg dosert med 24 mg/m<sup>2</sup>, var gjennomsnittlig «trough»-konsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state på  $6,0 \pm 6,1$  mikrogram/ml (101 % CV) uten samtidig bruk av metotreksat og  $7,9 \pm 5,6$  mikrogram/ml (71,2 % CV) ved samtidig bruk av metotreksat.

Etter administrering av 24 mg/m<sup>2</sup> (opptil maksimum 40 mg) subkutant annenhver uke hos pasienter med entesittrelatert artritt i alderen 6 til 17 år, var gjennomsnittlig «trough»-konsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state (verdier målt ved uke 2+) på  $8,8 \pm 6,6$  mikrogram/ml uten samtidig bruk av metotreksat og  $11,8 \pm 4,3$  mikrogram/ml ved samtidig bruk av metotreksat.

Etter subkutan administrasjon av 40 mg adalimumab annenhver uke hos voksne pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt, var den gjennomsnittlige «trough» steady-state konsentrasjonen  $8,0 \pm 4,6$  mikrogram/ml ved uke 68.

Hos voksne pasienter med psoriasis var gjennomsnittlig «trough»-konsentrasjon ved steady-state 5 mikrogram/ml under monoterapibehandling med 40 mg adalimumab annenhver uke.

Etter subkutan administrering av 0,8 mg/kg (opptil et maksimum på 40 mg) annenhver uke hos pediatrike pasienter med kronisk plakkpsoriasis, var gjennomsnittlig «trough»-konsentrasjon av adalimumab ved steady-state ca.  $7,4 \pm 5,8$  mikrogram/ml (79 % CV).

Hos pasienter med Crohns sykdom gir en induksjonsdose på 80 mg ved uke 0 etterfulgt av 40 mg adalimumab ved uke 2 en «trough»-konsentrasjon av adalimumab i serum på omtrent 5,5 mikrogram/ml under induksjonsperioden. En induksjonsdose på 160 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 80 mg adalimumab ved uke 2 gav en «trough»-konsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 12 mikrogram/ml i induksjonsperioden. Gjennomsnittlige «trough»-nivåer ved steady-state på ca. 7 mikrogram/ml ble observert hos pasienter med Crohns sykdom som fikk en vedlikeholdsdose på 40 mg adalimumab annenhver uke

Hos pediatrike pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom var den åpne adalimumab induksjonsdosen 160/80 mg eller 80/40 mg ved henholdsvis uke 0 og 2 avhengig av en kroppsvekt avskåret ved 40 kg. Ved uke 4 ble pasienter randomisert til vedlikeholdsbehandlingsgrupper 1:1 til enten standard dose (40/20 mg annenhver uke) eller lav dose (20/10 mg annenhver uke) basert på deres kroppsvekt. Gjennomsnittlige ( $\pm$ SD) «trough»-konsentrasjoner av adalimumab i serum oppnådd ved uke 4 var  $15 \pm 6,6$  mikrogram/ml for pasienter  $\geq 40$  kg (160/80 mg) og  $10,6 \pm 6,1$  mikrogram/ml for pasienter < 40 kg (80/40 mg).

For pasienter som fortsatte på deres randomiserte behandling var gjennomsnittlige ( $\pm$ SD) «trough»-konsentrasjoner av adalimumab ved uke 52  $9,5 \pm 5,6$  mikrogram/ml for gruppen som fikk standard dose og  $3,5 \pm 2,2$  mikrogram/ml for gruppen som fikk lav dose. Gjennomsnittlige «trough»-konsentrasjoner ble vedlikeholdt hos pasienter som fortsatte på adalimumab behandling annenhver uke i 52 uker. For pasienter som økte dosen fra annenhver uke til ukentlig regime var gjennomsnittlige ( $\pm$ SD) serum konsentrasjoner av adalimumab ved uke 52  $15,3 \pm 11,4$  mikrogram/ml (40/20 mg, ukentlig) og  $6,7 \pm 3,5$  mikrogram/ml (20/10 mg, ukentlig).

Hos voksne pasienter med ulcerøs kolitt var «trough»-nivået for serumkonsentrasjon av adalimumab i induksjonsperioden ca. 12 mikrogram/ml med induksjonsdose 160 mg adalimumab ved uke 0, etterfulgt av 80 mg adalimumab ved uke 2. Gjennomsnittlige «trough»-nivåer ved steady-state på ca. 8 mikrogram/ml ble observert hos pasienter med ulcerøs kolitt som fikk vedlikeholdsdose 40 mg adalimumab annenhver uke.

En induksjonsdose på 80 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 40 mg adalimumab annenhver uke med start fra uke 1 hos voksne pasienter med uveitt, resulterte i gjennomsnittlige steady-state konsentrasjoner på ca. 8-10 mikrogram/ml.

Eksposering for adalimumab hos pediatriske uveittpasienter ble estimert ved å benytte populasjonsfarmakokinetisk modellering og simulering basert på farmakokinetikk observert på tvers av indikasjoner ved bruk hos andre pediatriske pasienter (pediatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artritt, pediatrisk Crohns sykdom og entesittrelatert artritt). Det foreligger ingen kliniske eksponeringsdata vedrørende bruk av induksjonsdose hos barn < 6 år. De forventede eksponeringene indikerer at i fravær av metotreksat kan en induksjonsdose føre til en initial økning i systemisk eksponering.

Farmakokinetisk populasjons- og farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering og simulering antar sammenlignbar eksponering og effekt av adalimumab hos pasienter behandlet med 80 mg annenhver uke sammenlignet med 40 mg hver uke (inkludert voksne pasienter med RA, HS, UC, CD eller Ps, ungdom med HS, og pediatriske pasienter  $\geq 40$  kg med CD).

#### Eksposering-responsforhold i pediatrisk populasjon

På bakgrunn av data fra kliniske prøver hos pasienter med JIA (pJIA and ERA), ble et forhold mellom eksponering og respons etablert mellom plasmakonsentrasjoner og PedACR 50-respons. Den plasmakonsentrasjonen av adalimumab som tilsynelatende gir halvparten av maksimal PedACR 50-respons (EC50) var 3 mikrogram/ml (95 % KI: 1-6 mikrogram/ml).

Eksposering-responsforhold mellom adalimumabkonsentrasjon og effekt hos pediatriske pasienter med alvorlig kronisk plakkpsoriasis, ble etablert for henholdsvis PASI 75 og PGA «klar» eller minimal. PASI 75 og PGA «klar» eller minimal økte med økte adalimumabkonsentrasjoner, begge med lignende tilsynelatende EC50 på omtrent 4,5 mikrogram/ml (henholdsvis 95 % KI 0,4-47,6 og 1,9-10,5).

#### Eliminasjon

Farmakokinetiske populasjonsanalyser med data fra over 1300 RA-pasienter viste en tendens mot høyere tilsynelatende clearance av adalimumab med økende kroppsvekt. Etter korrigering for vektforskjeller, synes kjønn og alder å ha minimal effekt på clearance av adalimumab. Serumnivåene av fritt adalimumab (ikke bundet til antistoffer mot adalimumab, AAA) ble observert å være lavere hos pasienter med målbart AAA.

#### Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Adalimumab har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på toksisitetstester etter enkeltdosering, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller gentoksisitet.

En studie på føtal utviklingstoksisitet og perinatal utvikling som ble utført på cynomolgusaper ved 0,30 og 100 mg/kg (9-17 aper/gruppe) viste ingen tegn til fosterskader som skyldtes adalimumab. Verken karsinogenitetsstudier eller en standardutredning av fertilitet og postnatal toksisitet er gjennomført med adalimumab på grunn av mangel på egnede modeller på antistoff med begrenset kryss-reaktivitet til TNF fra gnagere, samt utvikling av nøytraliserende antistoffer hos gnagere.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat  
Dinatriumfosfatdihydrat  
Mannitol  
Natriumklorid  
Sitronsyremonohydrat  
Natriumsitrat  
Polysorbat 80  
Natriumhydroksid (til pH-justering)  
Vann til injeksjonsvæsker

### 6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

### 6.3 Holdbarhet

2 år.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).  
Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten eller den ferdigfylte pennen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Enferdigfylt sprøyte eller ferdigfylt penn kan oppbevares ved temperaturer opptil maksimalt 25 °C for en periode på opptil 14 dager. Den ferdigfylte sprøyten eller ferdigfylte pennen må beskyttes mot lys, og kastes hvis den ikke brukes innen 14 dager.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

#### Kromeya 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

0,8 ml oppløsning i ferdigfylt sprøyte (type I glass) med en 29G tynnvegget (½ tomme) kanyle med lateksfri kanylebeskyttelse, en stempelpropp (syntetisk gummi), utvidet fingergrep og et passivt kanyleskjold.

Pakningsstørrelser:

- 2 ferdigfylte sprøyter med 2 injeksjonstørk
- 6 ferdigfylte sprøyter med 6 injeksjonstørk

Kromeya 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

0,8 ml oppløsning i ferdigfylt Physioject™ penn som inneholder en ferdigfylt sprøyte (type I glass) med en tynnvegget (½ tomme) 29G kanyle med lateksfri kanylebeskyttelse og en stempelpropp (syntetisk gummi). Pennen er håndholdt, mekanisk injeksjonsutstyr til engangsbruk og skal kastes etter bruk.

Pakningsstørrelser:

- ferdigfylte penner med 2 injeksjonstørk
- 6 ferdigfylte penner med 6 injeksjonstørk

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

Kromeya 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

EU/1/19/1357/002

EU/1/19/1357/004

Kromeya 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

EU/1/19/1357/003

EU/1/19/1357/005

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 2.april 2019

Dato for siste fornyelse:

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Kromeya 40 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning til pediatrik bruk

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert 0,8 ml endose hetteglass inneholder 40 mg adalimumab.

Adalimumab er et rekombinant humant monoklonalt antistoff produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Klar, fargeløs oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

#### Juvenil idiopatisk artritt

##### *Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt*

Kromeya i kombinasjon med metotreksat er indisert til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos pasienter over 2 år, som har respondert utilstrekkelig på et eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Kromeya kan gis som monoterapi i tilfelle intoleranse mot metotreksat, eller når fortsettelse av behandling med metotreksat ikke er hensiktsmessig (for effekt ved monoterapi se pkt. 5.1) Adalimumab er ikke studert hos pasienter under 2 år.

##### *Entesittrelatert artritt*

Kromeya er indisert til behandling av aktiv entesittrelatert artritt hos pasienter over 6 år, som har respondert utilstrekkelig på eller som er intolerante overfor konvensjonell terapi (se pkt. 5.1).

#### Pediatrik plakkpsoriasis

Kromeya er indisert til behandling av alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos barn og ungdom over 4 år, som har respondert utilstrekkelig på eller som er uegnede kandidater for topikal behandling og lysbehandling.

## Pediatrik Crohns sykdom

Kromea er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom hos pediatriske pasienter (over 6 år), som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi inkludert primær ernæringsterapi og et kortikosteroid og/eller et immunmodulerende middel, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger.

## Pediatrik uveitt

Kromea er indisert til behandling av pediatrik kronisk ikke-infeksiøs fremre uveitt hos pasienter over 2 år, som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor konvensjonell behandling, eller der konvensjonell behandling ikke er hensiktsmessig.

## **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandling med Kromea bør startes opp og overvåkes av spesialistlege med erfaring i diagnostikk og behandling av tilstander der Kromea er indisert. Oftalmologer rådes til å konsultere en passende spesialist før oppstart av behandling med Kromea (se pkt. 4.4). Pasienter som behandles med Kromea bør gis et pasientkort med sikkerhetsinformasjon.

Etter opplæring i injeksjonsteknikk kan pasientene selv injisere Kromea, dersom legen mener det er forsvarlig, og med nødvendig medisinsk oppfølging.

Under behandling med Kromea bør annen samtidig terapi (f.eks. kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler) være optimalisert.

## Dosering

### Pediatrik populasjon

#### *Juvenil idiopatisk artritt*

#### Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt fra 2 års alder

Anbefalt dose av Kromea til pasienter over 2 år med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt er basert på kroppsvekt (tabell 1). Kromea administreres som subkutan injeksjon annenhver uke.

**Tabell 1. Kromea-dosering for pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt**

<b>Kroppsvekt</b>	<b>Dosering</b>
10 kg til < 30 kg	20 mg annenhver uke
≥ 30 kg	40 mg annenhver uke

Tilgjengelige data viser at klinisk respons oppnås vanligvis innen 12 uker. Fortsettelse av behandlingen hos pasienter som ikke responderer innen denne perioden, bør vurderes nøye.

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos pasienter under 2 år ved denne indikasjonen.

Kromea kan være tilgjengelig i andre formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

### Entesittrelatert artritt

Anbefalt dose av Kromea til pasienter med entesittrelatert artritt over 6 år er basert på kroppsvekt (tabell 2). Kromea administreres som subkutan injeksjon annenhver uke.

**Tabell 2. Kromeyadosering for pasienter med entesittrelatert artritt**

<b>Kroppsvekt</b>	<b>Dosering</b>
15 kg til < 30 kg	20 mg annenhver uke
≥ 30 kg	40 mg annenhver uke

Adalimumab er ikke undersøkt hos pasienter med entesittrelatert artritt under 6 år.

Kromea kan være tilgjengelig i andre formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

### *Pediatrik plakkpsoriasis*

Den anbefalte Kromeyadoseringen for pasienter fra 4 til 17 år med plakkpsoriasis er basert på kroppsvekt (tabell 3). Kromea administreres som subkutan injeksjon.

**Tabell 3. Kromeyadosering for pediatriske pasienter med plakkpsoriasis**

<b>Kroppsvekt</b>	<b>Dosering</b>
15 kg til < 30 kg	Startdose på 20 mg, etterfulgt av 20 mg gitt annenhver uke fra én uke etter startdosen
≥ 30 kg	Startdose på 40 mg, etterfulgt av 40 mg gitt annenhver uke fra én uke etter startdosen

Fortsettelse av behandlingen hos pasienter som ikke responderer innen 16 uker, bør vurderes nøye.

Hvis re-behandling med Kromea er indisert, bør doseringsanbefalinger ovenfor følges.

Sikkerhet ved bruk av adalimumab hos pediatriske pasienter med plakkpsoriasis er undersøkt i gjennomsnittlig 13 måneder.

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 4 år ved denne indikasjonen.

Kromea kan være tilgjengelig i andre formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

### *Pediatrik Crohns sykdom*

Anbefalt dose av Kromea for pasienter fra 6 til 17 år med Crohns sykdom er basert på kroppsvekt (tabell 4). Kromea administreres som subkutan injeksjon.

**Tabell 4. Kromeyadosering for pediatriske pasienter med Crohns sykdom**

<b>Kroppsvekt</b>	<b>Startdose</b>	<b>Vedlikeholdsdose fra uke 4</b>
< 40 kg	• 40 mg ved uke 0 og 20 mg ved uke 2	20 mg annenhver uke

Kroppsvekt	Startdose	Vedlikeholdsdose fra uke 4
	Dersom det er behov for raskere respons på behandlingen og med viten om at bivirkningsrisiko kan være høyere ved bruk av høyere startdose, kan følgende dosering benyttes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2</li> </ul>	
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2</li> </ul> Dersom det er behov for raskere respons på behandlingen og med viten om at bivirkningsrisiko kan være høyere ved bruk av høyere startdose, kan følgende dosering benyttes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2</li> </ul>	40 mg annenhver uke

Pasienter som opplever utilstrekkelig respons kan ha nytte av en økning i dosering:

- < 40 kg: 20 mg hver uke
- ≥ 40 kg: 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke

Fortsettelse av behandlingen hos pasienter som ikke responderer innen uke 12, bør vurderes nøye.

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 6 år ved denne indikasjonen.

Kromeya kan være tilgjengelig i andre formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

#### *Pediatrisk uveitt*

Anbefalt dose av Kromeya hos pediatriske pasienter med uveitt over 2 år er basert på kroppsvekt (tabell 5). Kromeya administreres som subkutan injeksjon.

Det foreligger ikke erfaring med behandling av pediatrisk uveitt med adalimumab uten samtidig behandling med metotreksat.

**Tabell 5. Kromeyadosering for pediatriske pasienter med uveitt**

Kroppsvekt	Dosering
< 30 kg	20 mg annenhver uke i kombinasjon med metotreksat
≥ 30 kg	40 mg annenhver uke i kombinasjon med metotreksat

Når behandling med Kromeya startes opp, kan en induksjonsdose på 40 mg for pasienter < 30 kg eller 80 mg for pasienter ≥ 30 kg administreres én uke før oppstart av vedlikeholdsbehandling. Det foreligger ingen kliniske data vedrørende bruk av en induksjonsdose av adalimumab hos barn < 6 år (se pkt. 5.2).

Det er ikke relevant å bruke Kromeya hos barn under 2 år ved denne indikasjonen.

Det anbefales at nytte og risiko ved varig langtidsbehandling vurderes årlig (se pkt. 5.1).

Kromeya kan være tilgjengelig i andre formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

#### Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon



Adalimumab er ikke undersøkt hos disse pasientpopulasjonene. Ingen doseanbefaling kan gis.

#### Administrasjonsmåte

Kromeya administreres ved subkutan injeksjon. Fullstendig instruksjon for riktig bruk finnes i pakningsvedlegget.

Kromeya er tilgjengelig i andre formuleringer.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv tuberkulose eller annen kraftig infeksjon som sepsis, og opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.4).

Moderat til alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III/IV) (se pkt. 4.4).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Sporbarhet

For å bedre sporbarheten av biologiske legemidler, skal navnet og batchnummeret for det administrerte legemidlet registreres tydelig.

#### Infeksjoner

Pasienter som behandles med TNF-antagonister er mer mottagelige for alvorlige infeksjoner. Nedsatt lungefunksjon kan øke risikoen for å utvikle infeksjoner. Derfor må pasienter overvåkes nøye med henblikk på mulige infeksjoner - deriblant tuberkulose - før, under og etter behandling med Kromeya. Da eliminasjon av adalimumab kan ta opptil fire måneder, bør overvåking fortsette ut denne perioden.

Behandling med Kromeya bør ikke startes opp hos pasienter med aktive infeksjoner, inkludert kroniske eller lokaliserte infeksjoner, før infeksjonene er under kontroll. Hos pasienter som har vært utsatt for tuberkulose eller har reist i områder hvor det er høy risiko for tuberkulose eller endemiske mykoser, som histoplasmose, koksidioidomykose eller blastomykose, skal nytte og risiko ved behandling med Kromeya vurderes før start av behandlingen (se *Andre opportunistiske infeksjoner*).

Pasienter som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandling med Kromeya bør overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisering. Dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis, bør behandling med Kromeya seponeres og passende behandling med antimikrobielle eller antimykotiske legemidler bør startes inntil infeksjonen er under kontroll. Legen bør utvise varsomhet i forbindelse med bruk av Kromeya til pasienter som har hatt gjentatte infeksjoner eller som har underliggende lidelser som predisponerer for infeksjoner, inkludert samtidig bruk av immunsuppressive legemidler.

#### *Alvorlige infeksjoner*

Alvorlige infeksjoner, inkludert sepsis, pga. bakterielle, mykobakterielle, invasive sopp-, parasitt-, virus- og andre opportunistiske infeksjoner som listeriose, legionellose og pneumocystose, er rapportert hos pasienter som behandles med adalimumab.

Andre alvorlige infeksjoner inklusive pneumoni, pyelonefritt, septisk artritt og septikemi er sett i kliniske studier. Sykehusinnleggelse eller fatale følger assosiert med infeksjoner er rapportert.

## *Tuberkulose*

Det er rapportert tilfeller av tuberkulose, inkludert reaktivering og nyoppstått tuberkulose, hos pasienter som behandles med adalimumab. Rapporter inkluderte tilfeller av pulmonær og ekstrapulmonær (dvs. disseminert) tuberkulose.

Alle pasienter må vurderes med henblikk på både aktiv eller inaktiv («latent») tuberkuløs infeksjon før behandling med Kromeya startes opp. Evalueringen bør omfatte en detaljert medisinsk vurdering av pasientenes tidligere historie med tuberkulose eller mulig tidligere eksponering for mennesker med aktiv tuberkulose samt tidligere og/eller pågående immunsuppressiv behandling. Passende screeningtester (dvs. tuberkulin hudprøve og thoraxrøntgen) bør gjennomføres hos alle pasienter (nasjonale anbefalinger kan brukes). Det anbefales at disse testene og testresultatene registreres i pasientkortet. Forskrivende leger bør være oppmerksom på risikoen for falske negative resultater av tuberkulintest, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller har immunsvikt.

Behandling med Kromeya skal ikke startes opp dersom det diagnostiseres aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3).

I alle situasjoner som er beskrevet under, bør behandlingens nytte-/risikoforhold vurderes nøye.

Hvis latent tuberkulose mistenkes, bør lege som er ekspert på tuberkulose konsulteres.

Hvis latent tuberkulose er diagnostisert må passende antituberkulose profylaksebehandling startes før behandling med Kromeya begynner, og i samsvar med lokale retningslinjer.

Bruk av antituberkulose profylaksebehandling bør også vurderes før start av behandling med Kromeya hos pasienter med flere eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose til tross for en negativ tuberkulosestest, og hos pasienter med en tidligere historie med latent eller aktiv tuberkulose hvor tilstrekkelig behandling ikke kan bekreftes.

Tilfeller av reaktivert tuberkulose har forekommet hos pasienter behandlet med adalimumab til tross for tuberkulose profylaksebehandling. Noen pasienter med vellykket behandling mot aktiv tuberkulose, har igjen utviklet tuberkulose under behandling med adalimumab.

Pasienter bør instrueres til å oppsøke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn/symptomer som tyder på tuberkuløs infeksjon (f.eks. vedvarende hoste, vekttap, lavgradig feber, slapphet) under eller etter behandling med Kromeya.

### *Andre opportunistiske infeksjoner*

Oppportunistiske infeksjoner, inkludert invasive soppinfeksjoner er observert hos pasienter som behandles med adalimumab. Disse infeksjonene har ikke konsekvent blitt gjenkjent hos pasienter som tar TNF-antagonister, noe som har ført til forsinkelser av hensiktsmessig behandling, noen ganger med fatale følger.

Hos pasienter som utvikler symptomer som feber, malaise, vekttap, svette, hoste, dyspné og/eller lungeinfiltrat eller andre alvorlige systemiske sykdommer med eller uten samtidig sjokk bør en invasiv soppinfeksjon mistenkes og behandling med Kromeya avbrytes omgående. Diagnostisering og håndtering av empirisk behandling med antimykotika hos disse pasientene, bør skje i samråd med en lege som har erfaring med å behandle pasienter med invasive soppinfeksjoner.

### Reaktivering av hepatitt B

Reaktivering av hepatitt B har forekommet hos pasienter som behandles med TNF-antagonister inklusive adalimumab, og som er kroniske bærere av viruset (dvs. overflateantigen-positive). Noen

tilfeller var fatale. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av Kromeya-behandling. For pasienter som testes positive for hepatitt B-infeksjon, anbefales det å konsultere en lege med ekspertise på behandling av hepatitt B.

HBV-bærere som krever behandling med Kromeya bør overvåkes nøye med hensyn på sykdomstegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandlingen og flere måneder etter avsluttet behandling. Tilstrekkelig data om behandling av pasienter som er HBV-bærere med antiviralterapi for å forebygge HBV-reakivering, samtidig med TNF-antagonistterapi, er ikke tilgjengelig. Kromeya bør seponeres hos pasienter som utvikler HBV-reakivering og effektiv antiviralterapi med passende støttebehandling bør startes.

### Nevrologiske hendelser

TNF-antagonister, også adalimumab, er i sjeldne tilfeller satt i sammenheng med oppblussing eller forverring av kliniske symptomer og/eller radiografisk indikasjon på demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet, inkludert multippel sklerose og optikusnevritt, og perifer demyeliniserende sykdom, inkludert Guillain-Barré syndrom. Forskrivende lege bør utvise varsomhet når Kromeya vurderes til pasienter med tidligere eksisterende eller nylig oppståtte demyeliniserende sykdommer i det sentrale- eller perifere nervesystemet. Seponering av Kromeya bør vurderes dersom noen av disse sykdommene utvikles. Det er en kjent sammenheng mellom intermediær uveitt og demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet. Nevrologisk undersøkelse bør gjennomføres hos pasienter med ikke-infeksiøs intermediær uveitt før oppstart av behandling med Kromeya og regelmessig under behandlingen, for å sjekke for pre-eksisterende eller utviklende demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet.

### Allergiske reaksjoner

Alvorlige allergiske reaksjoner forbundet med adalimumab var sjelden i kliniske studier. Ikke-alvorlige allergiske reaksjoner forbundet med adalimumab var mindre vanlige i kliniske studier. Rapporter på alvorlige allergiske reaksjoner, inklusive anafylaksi, har blitt mottatt etter administrasjon av adalimumab. Hvis det oppstår anafylaktiske reaksjoner eller annen alvorlig allergisk reaksjon, må administrasjonen av Kromeya seponeres umiddelbart og nødvendig behandling initieres.

### Immunsuppresjon

I en studie med 64 pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med adalimumab, ble det ikke funnet bevis for nedsettelse av forsinket hypersensitivitet, nedsettelse av immunglobulinnivåer eller forandring av talte effekter T-, B-, NK-celler, monocytter/makrofager og nøytrofiler.

### Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

I kontrollerte kliniske studier med TNF-antagonister ble det observert flere tilfeller med maligniteter inkludert lymfom hos pasienter behandlet med TNF-antagonister sammenlignet med pasienter i kontrollgruppen. Forekomsten var likevel lav. Etter markedsføring er tilfeller med leukemi hos pasienter som ble behandlet med en TNF-antagonist, rapportert. Pasienter med revmatoid artritt med langvarig, svært aktiv, inflammatorisk sykdom har økt risiko for lymfomer og leukemi. Dette kompliserer estimering av risiko. Med nåværende kunnskap kan det ikke utelukkes at pasienter som behandles med TNF-antagonister har en mulig risiko for utvikling av lymfomer, leukemi og andre maligniteter.

Etter markedsføring har det blitt rapportert om maligniteter, noen fatale, hos barn, ungdom og unge voksne (opptil 22 år) som ble behandlet med TNF-antagonister, inkludert adalimumab (start av behandling  $\leq$  18 år). Omtrent halvparten av tilfellene var lymfomer. Andre tilfeller representerte forskjellige maligniteter og inkluderte sjeldne maligniteter som vanligvis er assosiert med

immunsuppresjon. Risiko for utvikling av maligniteter hos barn og ungdom som er behandlet med TNF-antagonister, kan ikke utelukkes.

Sjeldne tilfeller av hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter behandlet med adalimumab er sett etter markedsføring. Denne sjeldne typen T-cellelymfom har en meget aggressiv sykdomsprogresjon og er vanligvis fatal. Noen av tilfellene med hepatosplenisk T-cellelymfom med adalimumab har skjedd hos unge voksne som samtidig ble behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin for inflammatorisk tarmsykdom. Den potensielle risikoen ved samtidig bruk av azatioprin eller 6-merkaptopurin og adalimumab bør vurderes nøye. Man kan ikke utelukke en risiko for å utvikle hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter som behandles med Kromeya (se pkt. 4.8).

Det er ikke utført studier som inkluderer pasienter med tidligere malignitet eller hos pasienter som fortsetter med behandling av adalimumab etter utvikling av malignitet. Ekstra varsomhet bør derfor utvises når behandling med Kromeya vurderes hos disse pasientene (se pkt. 4.8).

Alle pasienter, særlig de med en tidligere omfattende immunsuppressiv terapi eller psoriasis pasienter med en tidligere PUVA-behandling bør undersøkes for tilstedeværelse av ikke-melanom hudkreft før og under behandling med Kromeya. Melanom og merkelcellekarsinom har også blitt rapportert hos pasienter behandlet med TNF-antagonister, inkludert adalimumab (se pkt. 4.3).

I en klinisk studie som undersøkte bruken av en annen TNF-antagonist, infliximab, hos pasienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), ble flere maligniteter, mest i lungene eller hode og nakke, rapportert hos pasienter som fikk infliximab sammenlignet med kontrollgruppen. Alle pasientene var tidligere storrykere. Derfor skal forsiktighet utvises når en TNF-antagonist brukes hos KOLS-pasienter, likedan hos pasienter som pga. storryking har økt risiko for malignitet.

Basert på nåværende data er det ikke kjent om adalimumab-behandling påvirker risikoen for å utvikle dysplasi eller tykktarmskreft. Alle pasienter med ulcerøs kolitt som har økt risiko for dysplasi eller kolonkarsinom (for eksempel pasienter med langvarig ulcerøs kolitt eller primær skleroserende kolangitt), eller som har en forhistorie med dysplasi eller kolonkarsinom, bør regelmessig screenes for dysplasi før terapi initieres og gjennom hele sykdomsforløpet. Denne evalueringen skal omfatte koloskopi og biopsi etter lokale anbefalinger.

### Hematologiske reaksjoner

Sjeldne tilfeller av pancytopeni, inkludert aplastisk anemi er rapportert med TNF-antagonister. Bivirkninger i form av hematologiske reaksjoner, inkludert klinisk signifikant cytopeni (f. eks. trombocytopeni, leukopeni) er rapportert ved bruk av adalimumab. Alle pasienter bør rådes til øyeblikkelig å søke medisinsk hjelp hvis de utvikler tegn og symptomer på bloddyskrasier (f. eks. vedvarende feber, bloduttredelser, blødninger, blekhet) under behandling med Kromeya. Seponering av behandling med Kromeya bør vurderes hos pasienter med bekreftet signifikante hematologiske abnormaliteter.

### Vaksinasjoner

Like antistoffresponser på standard 23-valent pneumokokkvaksinasjon og influensatrivalent-virusvaksinasjon ble observert i en studie med 226 voksne pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med adalimumab eller placebo. Ingen data om sekundær overføring av infeksjon med levende vaksiner hos pasienter som får adalimumab er tilgjengelig.

Det anbefales, hvis mulig, at pediatrike pasienter vaksineres i tråd med gjeldende vaksinasjonsveiledninger før behandling med adalimumab startes.

Pasienter som behandles med adalimumab kan få kombinerte vaksinasjoner, med unntak av levende vaksiner. Administrasjon av levende vaksiner (f.eks. BCG-vaksine) på spedbarn eksponert for

adalimumab intrauterint anbefales ikke før 5 måneder etter morens siste injeksjon med adalimumab under graviditeten.

### Kongestiv hjertesvikt

I en klinisk studie med en annen TNF-antagonist er det observert forverret kongestiv hjertesvikt og økt mortalitet på grunn av kongestiv hjertesvikt. Tilfeller med forverret kongestiv hjertesvikt er også rapportert hos pasienter som fikk adalimumab. Det bør utvises varsomhet ved bruk av Kromeya hos pasienter med lett hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Kromeya er kontraindisert ved moderat eller alvorlig hjertesvikt (se pkt. 4.3). Behandling med Kromeya skal seponeres hos pasienter som utvikler nye eller forverrede symptomer på kongestiv hjertesvikt.

### Autoimmun aktivitet

Behandling med Kromeya kan forårsake dannelse av autoimmune antistoffer. Effekten av langtidsbehandling med adalimumab med hensyn til utvikling av autoimmune sykdommer er ukjent. Dersom en pasient etter behandling med Kromeya utvikler symptomer på lupuslignende syndrom og er positiv for antistoffer mot dobbelkjedet DNA, skal videre behandling med Kromeya stoppes (se pkt. 4.8).

### Samtidig bruk av biologisk DMARDs eller TNF-antagonister

Alvorlige infeksjoner ble observert i kliniske studier med samtidig bruk av anakinra og en annen TNF-antagonist, etanercept, uten å gi tilleggseffekt sammenlignet med etanercept alene. På grunn av egenskapene til de bivirkningene som er sett med kombinasjonsbehandling med etanercept og anakinra, kan kombinasjonen med anakinra og andre TNF-antagonister også resultere i lignende bivirkninger. Kombinasjonen av adalimumab og anakinra anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av adalimumab med andre biologiske DMARDs (f.eks. anakinra og abatacept) eller andre TNF-antagonister anbefales ikke basert på mulig økt risiko for infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner og andre potensielle farmakologiske interaksjoner (se pkt. 4.5).

### Kirurgi

Det er begrenset erfaring med hensyn til sikkerhet ved kirurgiske inngrep hos pasienter behandlet med adalimumab. Den lange halveringstiden for adalimumab bør tas med i vurderingen når det planlegges kirurgiske inngrep. En pasient som må opereres under behandling med Kromeya skal følges nøye opp med tanke på infeksjoner, og nødvendige tiltak må iverksettes. Det er begrenset erfaring med hensyn til sikkerhet hos pasienter som får artroplastikk mens de behandles med adalimumab.

### Tynntarmobstruksjon

Manglende respons på behandling av Crohns sykdom kan indikere forekomst av fibrotisk striktur som kan kreve kirurgisk behandling. Tilgjengelige data antyder at adalimumab ikke forverrer eller forårsaker strikturer.

### Eldre

Forekomsten av alvorlige infeksjoner hos pasienter over 65 år (3,7 %) som ble behandlet med adalimumab var høyere enn hos pasienter under 65 år (1,5 %). Noen av disse hadde dødelig utgang. Man skal være særlig oppmerksom på risiko for infeksjoner når eldre pasienter behandles.

### Pediatrisk populasjon

Se Vaksinasjoner over.

#### Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 0,8 ml dose, og er så godt som «natriumfritt».

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Adalimumab har vært undersøkt hos pasienter med revmatoid artritt, polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og psoriasisartritt som får adalimumab som monoterapi og hos de som samtidig får metotreksat. Antistoffdannelsen var lavere når adalimumab ble gitt sammen med metotreksat sammenlignet med bruk som monoterapi. Administrasjon av adalimumab uten metotreksat ga økt dannelse av antistoffer, økt clearance og redusert effekt av adalimumab (se pkt. 5.1).

Kombinasjonen av Kromea og anakinra er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 «Samtidig bruk av biologisk DMARDs eller TNF-antagonister»).

Kombinasjonen av Kromea og abatacept er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 «Samtidig bruk av biologisk DMARDs eller TNF-antagonister»).

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder bør vurdere å benytte sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette å bruke det i minst fem måneder etter siste Kromea-behandling.

#### Graviditet

Et stort antall (omtrent 2100) av prospektivt innsamlende graviditeter eksponert for adalimumab som resulterte i levende fødsel med kjent utfall, inkludert mer enn 1500 eksponert i første trimester, indikerer ikke en økning i forekomsten av misdannelser hos nyfødte.

I en prospektiv kohort registerstudie, ble det inkludert 257 kvinner med revmatoid artritt (RA) eller Crohns sykdom (CD) behandlet med adalimumab i minimum første trimester og 120 kvinner med RA eller CD som ikke var behandlet med adalimumab. Det primære endepunktet var prevalensen av alvorlig fødselsdefekt. Forekomsten av graviditeter med minst en levende nyfødt med alvorlig fødselsdefekt var 6/69 (8,7 %) hos kvinner med RA behandlet med adalimumab og 5/74 (6,8 %) hos ubehandlede kvinner med RA (ikke-justert OR 1,31, 95 % KI 0,38-4,52) og 16/152 (10,5 %) hos kvinner med CD behandlet med adalimumab og 3/32 (9,4 %) hos ubehandlede kvinner med CD (ikke-justert OR 1,14, 95 % KI 0,31-4,16). Den justerte OR (tatt hensyn til forskjeller ved baseline) var 1,10 (95 % KI 0,45-2,73) ved kombinasjon av RA og CD. Det var ingen distinkte forskjeller mellom adalimumab-behandlede og ubehandlede kvinner for de sekundære endepunktene spontanabort, mindre fødselsdefekter, prematur fødsel, størrelse ved fødsel og alvorlige eller opportunistiske infeksjoner, og ingen dødfødsler eller maligniteter ble rapportert. Tolkningen av data kan være påvirket av metodebegrensninger i studien, inkludert begrenset utvalgsstørrelse og ikke-randomisert design.

I en toksisitetsstudie av fosterutvikling hos aper var det ingen indikasjon på maternell toksisitet, embryotoksisitet eller teratogenisitet. Prekliniske data vedrørende postnatal toksisitet på grunn av adalimumab er ikke tilgjengelige (se pkt. 5.3).

På grunn av hemming av TNF $\alpha$ , kan adalimumab som gis i løpet av graviditeten påvirke den normale immunresponsen hos nyfødte. Adalimumab skal kun brukes under graviditet dersom det er helt nødvendig.

Adalimumab kan passere placenta og over i serumet hos spedbarn født av kvinner behandlet med adalimumab under graviditet. Som konsekvens kan slike spedbarn ha høyere risiko for infeksjon. Administrasjon av levende vaksiner (f.eks. BCG-vaksine) på spedbarn eksponert for adalimumab intrauterint anbefales ikke før 5 måneder etter morens siste injeksjon med adalimumab under graviditeten.

### Amming

Begrenset informasjon fra publisert litteratur indikerer at adalimumab skilles ut i morsmelk ved svært lave konsentrasjoner med tilstedeværelse av adalimumab i morsmelk ved konsentrasjoner på 0,1 % til 1 % av serumnivåene hos mor. Immunoglobulin G-proteiner gitt oralt gjennomgår proteolyse i tarmen og har dårlig biotilgjengelighet. Det forventes ingen effekter på den nyfødte/spedbarn som ammes. Adalimumab kan derfor benyttes ved amming.

### Fertilitet

Prekliniske data vedrørende påvirkning på fertilitet av adalimumab er ikke tilgjengelig.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Kromeya kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vertigo og svekket syn kan oppstå etter administrering av Kromeya (se pkt. 4.8).

## **4.8 Bivirkninger**

Kliniske studier hos pasienter som lider av hidrosadenitt er i dette avsnittet kun inkludert av folkehelsemessige årsaker. Merk imidlertid at Kromeya verken er ment for eller godkjent for behandling av hidrosadenitt.

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Adalimumab er undersøkt hos 9506 pasienter i pivotale kontrollerte og åpne studier i opptil 60 måneder eller mer. Disse studiene inkluderte pasienter med nydiagnostisert og langvarig revmatoid artritt, juvenil idiopatisk artritt (polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt) og pasienter med aksial spondylartritt (Bekhterevs sykdom/ankyloserende spondylitt og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt), psoriasisartritt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, psoriasis, hidrosadenitt og uveitt. De pivotale kontrollerte studiene som inkluderer 6089 pasienter som ble behandlet med adalimumab og 3801 pasienter som fikk placebo eller aktiv kontroll i løpet av kontrollperioden.

Andelen pasienter som fikk seponert behandlingen på grunn av bivirkninger under den dobbeltblinde, kontrollerte delen av pivotale studier, var 5,9 % for pasienter som fikk adalimumab og 5,4 % for pasienter i kontrollgrupper.

De mest vanlig rapporterte bivirkninger er infeksjoner (som nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon og sinusitt), reaksjoner på injeksjonssted (erytem, kløe, blødning, smerter eller hevelse), hodepine og smerter i skjelett og muskulatur.

Alvorlige bivirkninger er rapportert for adalimumab. TNF-antagonister som adalimumab påvirker immunsystemet og bruk av dem kan påvirke kroppens forsvar mot infeksjon og kreft. Fatale og livstruende bivirkninger (inklusive sepsis, opportunistiske infeksjoner og TB), HBV-reakivering og forskjellige maligniteter (inklusive leukemi, lymfom og HSTCL) er også rapportert ved bruk av adalimumab.

Alvorlige hematologiske, neurologiske og autoimmune reaksjoner er også rapportert. Disse inkluderer sjeldne tilfeller av pancytopeni, aplastisk anemi, sentrale og perifere demyeliniseringsforstyrrelser og tilfeller av lupus, lupusrelaterte tilstander og Stevens-Johnson syndrom.

### Pediatrik populasjon

Generelt hadde bivirkninger hos barn samme frekvens og type som hos voksne pasienter.

### Bivirkningstabell

Følgende liste av bivirkninger er basert på erfaring fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring og er vist i henhold til organklasser og forekomst i tabell 6 nedenfor: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Den høyeste frekvens som er sett blant de forskjellige indikasjonene er inkludert. Dersom det finnes ytterligere informasjon et annet sted i pkt. 4.3, 4.4. og 4.8 vil denne bli merket med stjerne (\*) i organsystem-kolonnen.

**Tabell 6**  
**Bivirkninger**

<b>Organklasser</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
Infeksiøse og parasittære sykdommer*	Svært vanlige	Luftveisinfeksjon (inkludert nedre og øvre luftveisinfeksjon, pneumoni, sinusitt, faryngitt, nasofaryngitt og herpesvirus pneumoni)
	Vanlige	Systemiske infeksjoner (inkludert sepsis, candidiasis og influensa), intestinale infeksjoner (inkludert viral gastroenteritt), hud- og bløtvevsinfeksjoner (inkludert paronyki, cellulitt, impetigo, nekrotiserende fasciitt og herpes zoster), øreinfeksjoner, orale infeksjoner (inkludert herpes simplex, oral herpes, tanninfeksjoner), infeksjoner i reproduksjonsorgan (inkludert vulvovaginal soppinfeksjon), urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt), soppinfeksjoner, leddinfeksjoner
	Mindre vanlige	Neurologiske infeksjoner (inkludert viral meningitt), opportunistiske infeksjoner og tuberkulose (inkludert koksidioidomykose, histoplamoser og mycobacterium avium kompleks-infeksjon), bakterieinfeksjoner, øyeinfeksjoner, divertikulitt <sup>1)</sup>
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)*	Vanlige	Hudkreft unntatt melanom (inkludert basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom), godartet svulst
	Mindre vanlige	Lymfom**, solid organneoplasme (inkludert brystkreft, svulst i lunge, svulst i skjoldbruskkjertel), melanom**
	Sjeldne	Leukemi <sup>1)</sup>



Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
	Ikke kjent	Hepatosplenisk T-cellelymfom <sup>1</sup> , merkelcellekarsinom (nevroendokrin karsinom av huden <sup>1</sup> )
Sykdommer i blod og lymfatiske organer*	Svært vanlige	Leukopeni (inkludert nøytropeni og agranulocytose), anemi
	Vanlige	Leukocytose, trombocytopeni
	Mindre vanlige	Idiopatisk trombocytopenisk purpura
	Sjeldne	Pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet*	Vanlige	Hypersensitivitet, allergier (inkludert sesongbetenget allergi)
	Mindre vanlige	Sarkoidose <sup>1</sup> , vaskulitt
	Sjeldne	Anafylaksi <sup>1</sup>
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Lipidøkning
	Vanlige	Hypokalemi, forhøyet urinsyre, unormale natriumverdier i blod, hypokalsemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Humørforandringer (inkludert depresjon), angst, søvnløshet
Nevrologiske sykdommer*	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Parestesier (inkludert hypoestesi), migrene, kompresjon av nerverot
	Mindre vanlige	Cerebrovaskulær sykdom <sup>1</sup> , tremor, nevropati
	Sjeldne	Multippel sklerose, demyeliniseringsforstyrrelser (f.eks. optisk nevritt, Guillain-Barré syndrom) <sup>1</sup>
Øyesykdommer	Vanlige	Synsforstyrrelser, konjunktivitt, blefaritt, hevelse i øye
	Mindre vanlige	Diplopi
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Svimmelhet
	Mindre vanlige	Døvhets, øresus
Hjertesykdommer*	Vanlige	Takykardi
	Mindre vanlige	Hjerteinfarkt <sup>1</sup> , arytmi, kongestiv hjertesvikt

Organklassesytem	Frekvens	Bivirkninger
	Sjeldne	Hjertestans
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon, flushing, hematomer
	Mindre vanlige	Aortaaneurisme, vaskulær arteriell okklusjon, tromboflebitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*	Vanlige	Astma, dyspné, hoste
	Mindre vanlige	Lungeemboli <sup>1)</sup> , interstitiell lungesykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom, pneumonitt, hydrothorax <sup>1)</sup>
	Sjeldne	Lungefibrose <sup>1)</sup>
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Abdominale smerter, kvalme, oppkast
	Vanlige	Gastrointestinal blødning, dyspepsi, refluksøsofagitt (GERD), Sjøgrens syndrom
	Mindre vanlige	Pankreatitt, dysfagi, ansiktsødem
	Sjeldne	Intestinal perforasjon <sup>1)</sup>
Sykdommer i lever og galleveier*	Svært vanlige	Stigning i leverenzymer
	Mindre vanlige	Kolecystitt og kolelittiasis, hepatisk steatose forøyet bilirubin i blod
	Sjeldne	Hepatitt, reaktivering av Hepatitt B <sup>1)</sup> , autoimmun hepatitt <sup>1)</sup>
	Ikke kjent	Leversvikt <sup>1)</sup>
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett (inkludert eksfoliativt utslett)
	Vanlige	Forverring eller nytt tilfelle av psoriasis (inkludert palmoplantar pustuløs psoriasis) <sup>1)</sup> , urtikaria, blåmerker (inkludert purpura), dermatitt (inkludert eksem), onychoclasia, hyperhidrose, alopesi <sup>1)</sup> , pruritus
	Mindre vanlige	Nattesvette, arrdannelse
	Sjeldne	Erythema multiforme <sup>1)</sup> , Stevens-Johnson syndrom <sup>1)</sup> , angioødem <sup>1)</sup> , kutan vaskulitt <sup>1)</sup> , lichenoid hudreaksjon <sup>1)</sup>
	Ikke kjent	Forverring av dermatomyosittsymptomer <sup>1)</sup>
Sykdommer i muskler og	Svært vanlige	Smerter i skjelett og muskulatur

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
bindevev	Vanlige	Muskelspasmer (inkludert forhøyet kreatinfosfokinase i blod)
	Mindre vanlige	Rabdomyolyse, systemisk lupus erythematosus
	Sjeldne	Lupus-lignende syndrom <sup>1)</sup>
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Nedsatt nyrefunksjon, hematuri
	Mindre vanlige	Nokturi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Erekttil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*	Svært vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert erytem på injeksjonsstedet)
	Vanlige	Brystmerter, ødem, pyreksi <sup>1)</sup>
	Mindre vanlige	Inflammasjon
Undersøkelser*	Vanlige	Koagulasjons- og blødningsforstyrrelser (inkludert forlenget aktivert partiell tromboplastintid), positiv test på autoantistoff (inkludert dobbelkjedet DNA), forhøyet laktatdehydrogenase i blod
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vanlige	Nedsatt tilheling

\* ytterligere informasjon finnes i pkt. 4.3, 4.4. og 4.8

\*\* inkludert utvidete åpne studier

<sup>1)</sup> inkluderer data fra spontanrapportering

### Hidrosadenitt

Sikkerhetsprofilen for pasienter med HS behandlet med adalimumab ukentlig er i overensstemmelse med den kjente sikkerhetsprofilen til adalimumab.

### Uveitt

Sikkerhetsprofilen for pasienter med uveitt behandlet med adalimumab annenhver uke er i overensstemmelse med den kjente sikkerhetsprofilen til adalimumab.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Reaksjoner på injeksjonsstedet*

I de pivotale kontrollerte studiene hos voksne og barn fikk 12,9 % av pasientene som ble behandlet med adalimumab reaksjoner på injeksjonsstedet (erytem og/eller kløe, blødning, smerter eller hevelse), sammenlignet med 7,2 % av pasientene som fikk placebo eller aktiv kontroll. Det var oftest ikke nødvendig å seponere legemidlet på grunn av reaksjonen på injeksjonsstedet.

## *Infeksjoner*

I de pivotale kontrollerte studiene hos voksne og barn var infeksjonsfrekvensen 1,51 pr. pasientår blant pasienter behandlet med adalimumab og 1,46 pr. pasientår for pasienter på placebo eller aktiv kontroll. Infeksjonene var primært nasofaryngitt, øvre luftveisinfectionsjoner og sinusitt. De fleste pasientene fortsatte behandling med adalimumab etter at infeksjonen var over.

Forekomsten av alvorlige infeksjoner var 0,04 pr. pasientår blant adalimumab-behandlede pasienter og 0,03 pr. pasientår blant pasienter på placebo eller aktiv kontroll.

I kontrollerte og åpne studier hos voksne og pediatriske studier med adalimumab er det rapportert alvorlige infeksjoner (inkludert fatale reaksjoner, hvilket forekom sjeldent); tuberkulose (inkludert miliær og ekstrapulmonær lokalisasjon) og invasive opportunistiske infeksjoner (f. eks. disseminert eller ekstrapulmonal histoplasmose, blastomykose, koksidioidomykose, pneumocystose, candidiasis, aspergillose og listeriose). De fleste tilfellene av tuberkulose oppsto i løpet av de første åtte månedene etter behandlingsstart og kan reflektere gjenoppblussing av latent sykdom.

## *Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer*

Ingen maligniteter ble sett hos 249 pediatriske pasienter med en eksponering på 655,6 pasientår under kliniske studier med adalimumab hos pasienter med juvenil idiopatisk artritt (polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt). I tillegg ble ingen maligniteter sett hos 192 pediatriske pasienter med en eksponering på 498,1 pasientår under kliniske studier med adalimumab hos pediatriske pasienter med Crohns sykdom. Ingen maligniteter ble sett hos 77 pediatriske pasienter med en eksponering på 80,0 pasientår, under kliniske studier med adalimumab hos pediatriske pasienter med kronisk plakksoriasis. Det ble ikke observert maligniteter hos 60 pediatriske pasienter med en eksponering på 58,4 pasientår under en adalimumab-studie hos pediatriske pasienter med uveitt.

Under de kontrollerte delene av pivotale kliniske studier med adalimumab hos voksne, som varte i minimum 12 uker hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, psoriasisartritt, psoriasis, hidrosadenitt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt og uveitt, var forekomsten (95 % konfidensintervall) av de observerte maligniteter, andre enn lymfomer og ikke-melanom hudkreft, 6,8 (4,4, 10,5) per 1000 pasientår blant 5291 pasienter som ble behandlet med adalimumab versus 6,3 (3,4, 11,8) per 1000 pasientår blant 3444 pasienter i kontrollgruppen (gjennomsnittsvarighet for behandlingen var 4,0 måneder for adalimumab og 3,8 måneder for pasienter i kontrollgruppen). Forekomsten (95 % konfidensintervall) for ikke-melanom hudkreft var 8,8 (6,0, 13,0) per 1000 pasientår blant pasienter som fikk adalimumab og 3,2 (1,3, 7,6) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen. Av disse hudkreftypene forekom (95 % konfidensintervall) plateepitelkarsinom med frekvensen 2,7 (1,4, 5,4) per 1000 pasientår blant pasienter som fikk adalimumab og 0,6 (0,1, 4,5) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen. Forekomsten (95 % konfidensintervall) for lymfomer var 0,7 (0,2, 2,7) per 1000 pasientår blant pasienter som ble behandlet med adalimumab og 0,6 (0,1, 4,5) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen.

Når man kombinerer de kontrollerte delene til disse studiene og pågående og avsluttede åpne studier, med en gjennomsnittsvarighet på ca. 3,3 år, inkludert 6427 pasienter og mer enn 26 439 pasientår, er den observerte forekomsten av maligniteter, foruten lymfomer og ikke-melanom hudkreft, ca. 8,5 per 1000 pasientår. Den observerte forekomsten for ikke-melanom hudkreft er på ca. 9,6 per 1000 pasientår, og den observerte forekomsten for lymfomer er ca. 1,3 per 1000 pasientår.

I perioden etter markedsføring fra januar 2003 til desember 2010, hovedsakelig hos pasienter med revmatoid artritt, er den observerte forekomsten for maligniteter ca. 2,7 per 1000 pasientår. De observerte forekomstene for ikke-melanom hudkreft og lymfomer er henholdsvis ca. 0,2 og 0,3 per 1000 pasientår (se pkt. 4.4).

Sjeldne tilfeller av hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter behandlet med adalimumab er rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

#### *Autoantistoffer*

Serumprøver fra pasienter ble analysert for autoantistoffer på flere tidspunkter i studiene I-V ved revmatoid artritt. Blant pasienter med negative verdier for antinukleære antistoff i disse studiene ble 11,9 % av pasientene som ble behandlet med adalimumab og 8,1 % av pasientene i kontrollgruppene angitt å ha positive verdier ved uke 24. To pasienter av de 3441 som ble behandlet med adalimumab i alle studiene av revmatoid artritt og psoriasisartritt utviklet kliniske tegn på nyutviklet lupuslignende syndrom. Pasientene ble bedre etter at behandlingen ble avbrutt. Ingen pasienter utviklet lupusnefritt eller symptomer i sentralnervesystemet.

#### *Bivirkninger i lever og galleveier*

I kontrollerte fase 3-studier med adalimumab hos pasienter med revmatoid artritt og psoriasisartritt med en varighet på kontrollperioden varierende fra 4 til 104 uker, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times$  ULN hos 3,7 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,5 % av pasientene i kontrollgruppen.

I kontrollerte fase 3-studier med adalimumab hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 4 til 17 år og entesittrelatert artritt i alderen 6 til 17 år, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times$  ULN hos 6,1 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,3 % av pasientene i kontrollgruppen. De fleste stigninger i ALAT oppstod ved samtidig bruk av metotreksat. Det var ingen stigninger i ALAT  $\geq 3 \times$  ULN i fase 3-studien med adalimumab hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 2 til < 4 år.

I kontrollerte fase 3-studier med adalimumab hos pasienter med Crohns sykdom og ulcerøs kolitt med en varighet på kontrollperioden varierende fra 4 til 52 uker, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times$  ULN hos 0,9 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 0,9 % av pasientene i kontrollgruppen.

I fase 3-studien med adalimumab hos pasienter med pediatrik Crohns sykdom som evaluerte effekt og sikkerhet av to kroppsvektjusterte vedlikeholdsdoseregimer etter kroppsvektjustert induksjonsterapi, opptil 52 ukers behandling, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times$  ULN hos 2,6 % (5/192) av pasientene hvor 4 av disse fikk samtidig immundeprimende behandling ved baseline.

I kontrollerte fase 3-studier med adalimumab hos pasienter med plakkpsoriasis med en kontrollperiode varierende fra 12 til 24 uker, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times$  ULN hos 1,8 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,8 % av pasientene i kontrollgruppen.

Ingen stigninger i ALAT  $\geq 3 \times$  ULN ble sett i fase 3-studier med adalimumab hos pediatriske pasienter med plakkpsoriasis.

I kontrollerte studier med adalimumab (startdoser på 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2, etterfulgt av 40 mg hver uke ved uke 4) hos pasienter med hidrosadenitt med en kontrollperiode mellom 12 til 16 uker, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times$  ULN hos 0,3 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 0,6 % av pasientene i kontrollgruppen.

I kontrollerte studier med adalimumab (startdoser på 80 mg ved uke 0 etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra og med uke 1) hos voksne pasienter med uveitt opptil 80 uker med en median eksponering på henholdsvis 166,5 dager og 105,0 dager hos pasienter behandlet med adalimumab og pasientene i kontrollgruppen, oppstod stigninger i ALAT  $\geq 3 \times$  ULN hos 2,4 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 2,4 % av pasientene i kontrollgruppen.

På tvers av alle indikasjoner i kliniske studier var pasienter med stigning i ALAT asymptomatiske, og i de fleste tilfeller var stigningene forbigående ved fortsatt behandling. Imidlertid har det også etter markedsføring vært rapportert leversvikt samt mindre alvorlige leversykdommer som kan oppstå før leversvikt, for eksempel hepatitt inkludert autoimmun hepatitt hos pasienter som får adalimumab.

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

I studier med Crohns sykdom hos voksne var forekomsten av maligne og alvorlige infeksjonsrelaterte bivirkninger høyere ved kombinasjon av adalimumab og azatioprin/6-merkaptopurin, sammenlignet med adalimumab alene.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

### **4.9 Overdosering**

Det ble ikke observert dosebegrensende toksisitet under kliniske utprøvinger. Høyeste doseringsnivå som har vært undersøkt er multiple intravenøse doser på 10 mg/kg som er ca. 15 ganger større enn anbefalt dose.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, tumornekrosefaktor alfa (TNF- $\alpha$ )-hemmere.  
ATC-kode: L04A B04

Kromea er et biotilsvarende («biosimilar») legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)  
<http://www.ema.europa.eu>.

#### Virkningsmekanisme

Adalimumab binder seg spesifikt til TNF og nøytraliserer TNFs biologiske funksjon ved å blokkere interaksjonen med TNF-reseptorene p55 og p75 på celleoverflaten.

Adalimumab modulerer også biologiske responser som induseres eller reguleres av TNF, deriblant endringer i mengden av adhesjonsmolekyler som er ansvarlig for leukocytmmigrasjonen (ELAM-1, VCAM-1 og ICAM-1 med en IC<sub>50</sub> på 0,1-0,2 nM).

#### Farmakodynamiske effekter

Etter behandling med adalimumab, ble det hos pasienter med revmatoid artritt observert hurtig reduksjon i nivåene på akutfase-reaktantene (C-reaktivt protein (CRP) og senkningsreaksjonen (SR)) og serumcytokinene (IL-6) sammenlignet med verdier ved oppstart. Serumnivåene til matriks metalloproteinaser (MMP-1 og MMP-3) som forårsaker vevsremodelleringen ansvarlig for bruskødeleggelse avtok også etter administrasjon av adalimumab. Pasienter behandlet med adalimumab opplevde vanligvis en bedring av disse hematologiske tegnene på kronisk inflammasjon.

En rask reduksjon i CRP-nivå ble også observert hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt etter behandling med adalimumab. Hos pasienter med Crohns sykdom ble en reduksjon i antall celler som uttrykker inflammasjonsmarkører i tykktarmen, inkludert en signifikant reduksjon i TNF $\alpha$ , observert. Endoskopiske studier i intestinal mukosa har vist slimhinnetilheling hos pasienter som ble behandlet med adalimumab.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Juvenil idiopatisk artritt (JIA)*

##### *Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)*

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i to studier (pJIA I og II) hos barn med aktiv polyartikulær eller polyartikulært forløp av juvenil idiopatisk artritt, som hadde en rekke med JIA utbruddsfaktorer (oftest revmatoid-faktor negativ eller positiv polyartritt og forlenget oligoartritt).

##### pJIA I

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppestudie hos 171 barn (4-17 år) med polyartikulær JIA. I den åpne, innledende fasen (open-label lead in phase, OL LI) ble pasientene stratifisert i to grupper: behandling med og uten metotreksat. Pasienter som var i den gruppen som ikke ble behandlet med metotreksat hadde enten ikke brukt metotreksat tidligere eller de hadde sluttet med metotreksat minst to uker før start av studien. Pasientene sto på stabile doser av NSAIDs og/eller prednison ( $\leq 0,2$  mg/kg/dag eller 10 mg/dag maksimum). I OL LI fikk alle pasienter 24 mg/m<sup>2</sup> opptil maksimum 40 mg adalimumab annenhver uke i 16 uker. Spredning av pasientene med hensyn til alder, minimum-, median- og maksimumdose under OL LI-fasen er vist i tabell 7.

**Tabell 7**  
**Pasienters aldersspredning og adalimumabdose under OL LI-fasen**

Aldersgruppe	Antall pasienter ved behandlingsstart n (%)	Minimum, median og maksimumdose
4 til 7 år	31 (18,1)	10, 20 og 25 mg
8 til 12 år	71 (41,5)	20, 25 og 40 mg
13 til 17 år	69 (40,4)	25, 40 og 40 mg

Pasienter som viste en pediatrik ACR 30-respons ved uke 16 kunne randomiseres til den dobbeltblinde fasen og fikk enten adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> opptil maksimum 40 mg eller placebo annenhver uke i ytterligere 32 uker eller inntil sykdommen blusset opp. Kriterier for sykdomsoppbluss var definert som en forverring av  $\geq 30$  % siden behandlingsstart i  $\geq 3$  av 6 pediatrik ACR kjernekrterier,  $\geq 2$  aktive ledd og forbedring av  $> 30$  % i ikke flere enn 1 av 6 kriterier. Etter 32 uker eller ved sykdomsoppbluss kunne pasientene inkluderes i den åpne forlengelsesfasen (open-label extension phase, OLE).

**Tabell 8**  
**Pediatrik ACR 30-respons i JIA-studien**

Gruppe	Metotreksat		Uten metotreksat	
Fase				
OL-LI 16 uker				
Pediatrik ACR 30-respons (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Effektresultater				
Dobbeltblind 32 uker	Adalimumab/MTX (n = 38)	Placebo/MTX (n = 37)	Adalimumab (n = 30)	Placebo (n = 28)
Sykdomsoppblussing ved slutten av 32 uker <sup>a</sup> (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) <sup>b</sup>	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) <sup>c</sup>
Mediantiden til sykdomsoppblussing	> 32 uker	20 uker	> 32 uker	14 uker

<sup>a</sup> Pediatrik ACR 30/50/70-responser uke 48 var signifikant større enn til de pasientene som var behandlet med placebo

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

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

Blant de som responderte ved uke 16 (n = 144) var pediatrik ACR 30/50/70/90- responser vedlikeholdt i inntil seks år i OLE-fasen hos pasienter som fikk adalimumab gjennom hele studien. Totalt 19 pasienter, hvorav 11 fra baseline aldersgruppen 4 til 12 år og 8 fra baseline aldersgruppen 13 til 17 år ble behandlet i 6 år eller lenger.

Responser var generelt bedre, og færre pasienter utviklet antistoffer når de ble behandlet med kombinasjonen adalimumab og metotreksat sammenlignet med adalimumab alene. På bakgrunn av disse resultatene anbefales adalimumab til bruk i kombinasjon med metotreksat og til bruk som monoterapi hos pasienter som ikke kan bruke metotreksat (se pkt. 4.2).

## pJIA II

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en åpen, multisenterstudie hos 32 barn (2 - < 4 år eller fra 4 år og oppover med kroppsvekt < 15 kg) med moderat til alvorlig aktiv polyartikulær JIA. Pasientene fikk 24 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate opptil maksimum 20 mg adalimumab annenhver uke som en enkeltdose via subkutan injeksjon i minst 24 uker. De fleste pasienter brukte metotreksat samtidig i løpet av studien, med færre rapporter om bruk av kortikosteroider eller NSAIDs.

Ped ACR 30-respons var 93,5 % og 90,0 % ved henholdsvis uke 12 og uke 24 ved bruk av observert datatilnærming. Andelene av personer med Ped ACR 50/70/90 var 90,3 %/61,3 %/38,7 % og 83,3 %/73,3 %/36,7 % ved henholdsvis uke 12 og uke 24. Blant de som responderte (Pediatrik ACR 30) ved uke 24 (n = 27 av 30 pasienter), ble Pediatrik ACR 30-respons vedlikeholdt i opptil 60 uker i OLE-fasen hos pasienter som fikk adalimumab gjennom hele denne perioden. I alt ble 20 personer behandlet i 60 uker eller lenger.

### Entesittrelatert artritt

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet studie hos 46 pediatriske pasienter (6 til 17 år) med moderat entesittrelatert artritt. Pasientene ble randomisert til behandling med enten 24 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg adalimumab, eller placebo annenhver uke i 12 uker. Den dobbeltblinde perioden ble etterfulgt av en åpen periode, hvor pasientene fikk 24 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg adalimumab subkutan annenhver uke i opptil ytterligere 192 uker. Det primære endepunktet var den prosentvise endring, fra baseline til



uke 12, i antall aktive ledd med artritt (hevelse, som ikke skyldes av misdannelse, eller ledd med tap av bevegelse pluss smerter og/eller ømhet), som ble oppnådd med gjennomsnittlig prosentvis nedgang på -62,6 % (median prosent endring -88,9 %) hos pasienter i adalimumab-gruppen sammenlignet med -11,6 % (median prosent endring -50,0 %) hos pasienter i placebogruppen. Forbedring i antall aktive ledd med artritt ble opprettholdt til og med uke 156 for 26 av 31 (84 %) pasienter i adalimumab-gruppen som forble i den åpne perioden av studien. Selv om det ikke er statistisk signifikant, viste de fleste av pasientene klinisk bedring i sekundære endepunkter som antall områder med entesitt, antall ømme ledd, antall hovne ledd, pediatrik ACR 50-respons, og pediatrik ACR 70-respons.

### *Voksne med revmatoid artritt*

Adalimumab ble evaluert i flere kliniske studier med totalt mer enn 3000 pasienter med revmatoid artritt. Effekt og sikkerhet av adalimumab ble utredet i fem randomiserte, dobbeltblindede og velkontrollerte studier. Enkelte pasienter fikk behandling som varte i inntil 120 måneder.

RA-studie I evaluerte 271 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var  $\geq 18$  år, hvor behandlingen hadde mislyktes med minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel, hvor metotreksatdoser på 12,5 til 25 mg (10 mg ved metotreksatintoleranse) i uken ikke hadde hatt tilstrekkelig effekt, og hvor metotreksatdosen ble holdt konstant på 10 til 25 mg i uken. Doser på 20, 40 eller 80 mg adalimumab eller placebo ble gitt annenhver uke i 24 uker.

RA-studie II evaluerte 544 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var  $\geq 18$  år, hvor behandlingen hadde mislyktes med minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel. Doser på 20 og 40 mg adalimumab ble gitt subkutant annenhver uke med placebo i de mellomliggende ukene, eller hver uke i 26 uker; placebo ble gitt hver uke av samme varighet. Andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler var ikke tillatt.

RA-studie III evaluerte 619 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var  $\geq 18$  år og som hadde en ineffektiv respons på metotreksat ved doser mellom 12,5 til 25 mg eller var intolerante overfor 10 mg metotreksat hver uke. I denne studien var det tre grupper. Den første fikk placebo-injeksjoner hver uke i 52 uker. Den andre fikk 20 mg adalimumab hver uke i 52 uker. Den tredje gruppen fikk 40 mg adalimumab annenhver uke med placebo-injeksjoner i de mellomliggende ukene. Etter avslutning av de første 52 ukene ble 457 pasienter inkludert i en åpen oppfølgingsstudie hvor det ble gitt 40 mg adalimumab/MTX annenhver uke i inntil 10 år.

RA-studie IV utredet først og fremst sikkerhet hos 636 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt og som var  $\geq 18$  år. Pasientene hadde enten aldri brukt sykdomsmodifiserende, antirevmatiske midler eller de fortsatte med den revmatologiske behandling som allerede var innledet, forutsatt at behandlingen hadde vært stabil i minst 28 dager. Disse legemidlene inkluderer metotreksat, leflunomid, hydroksyklorokin, sulfasalazin og/eller gullsalter. Pasientene ble randomisert til behandling med enten 40 mg adalimumab eller placebo annenhver uke i 24 uker.

RA-studie V evaluerte 799 voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv tidlig revmatoid artritt, som ikke hadde fått metotreksat tidligere (gjennomsnittlig sykdomsvarighet mindre enn 9 måneder). Denne studien evaluerte effekten av kombinasjonsbehandling adalimumab 40 mg annenhver uke/metotreksat, adalimumab 40 mg annenhver uke i monoterapi og metotreksat monoterapi, på reduksjon av tegn og symptomer og grad av progresjon i leddskade ved revmatoid artritt i 104 uker. Etter avslutning av de første 104 ukene, ble 497 pasienter inkludert i en åpen forlengelsesfase hvor adalimumab 40 mg ble gitt annenhver uke i opptil 10 år.

Det primære endepunkt i RA-studiene I, II og III og det sekundære endepunkt i RA-studie IV var prosentandelen av pasientene som oppnådde en ACR (American College of Rheumatology) 20-respons ved uke 24 eller 26. Primært endepunkt i RA-studie V var andel pasienter som oppnådde ACR 50-respons ved uke 52. RA-studiene III og V hadde i tillegg et primært endepunkt ved uke 52

som gjaldt forsinkelse av sykdomsprogresjon (vurdert på grunnlag av røntgenundersøkelse). RA-studie III hadde også forandringer i livskvalitet som et primært endepunkt.

### ACR-respons

Prosentandelen av pasienter behandlet med adalimumab som oppnådde respons på ACR 20, 50 eller 70 i RA-studiene I, II og III var samsvarende. Resultatene for doseringen på 40 mg annenhver uke er oppsummert i tabell 9.

**Tabell 9**  
**ACR-respons i placebokontrollerte studier**  
**(prosentandel av pasientene)**

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

<sup>a</sup> RA-studie I ved 24 uker, RA-studie II ved 26 uker, og RA-studie III ved 24 og 52 uker

<sup>b</sup> 40 mg adalimumab administrert annenhver uke

<sup>c</sup> MTX = metotreksat

\*\*p < 0,01, adalimumab *versus* placebo

I RA-studiene I-IV var det bedring etter 24 og 26 uker sammenlignet med placebo av alle individuelle komponenter for ACR-responskriteriene (antall ømme og hovne ledd, legens og pasientens vurdering av sykdomsaktivitet og smerte, uføretshetsindeks (HAQ) og CRP-verdier (mg/dl)). I RA-studie III vedvarte disse forbedringene frem til uke 52.

I den åpne forlengelsen av RA-studie III, vedlikeholdt de fleste pasientene som var ACR respondere sin respons ved oppfølging i opptil 10 år. Av 207 pasienter som ble randomisert til 40 mg adalimumab annenhver uke, fortsatte 114 pasienter behandling med 40 mg adalimumab annenhver uke i 5 år. Blant disse hadde 86 pasienter (75,4 %) ACR 20-respons, 72 pasienter (63,2 %) hadde ACR 50-respons og 41 pasienter (36,0 %) hadde ACR 70-respons. Av 207 pasienter fortsatte 81 pasienter på 40 mg adalimumab annenhver uke i 10 år. Blant disse hadde 64 pasienter (79,0 %) ACR 20-respons, 56 pasienter (69,1 %) hadde ACR 50-respons og 43 pasienter (53,1 %) hadde ACR 70-respons.

I RA-studie IV var ACR 20-respons hos pasienter som fikk adalimumab samt standardomsorg statistisk signifikant bedre enn hos pasienter som fikk placebo samt standardomsorg (p < 0,001).

I RA-studiene I-IV oppnådde adalimumab-behandlede pasienter statistisk signifikant ACR 20- og 50-respons sammenlignet med placebo så tidlig som en til to uker etter at behandlingen var initiert.

I RA-studie V med pasienter med tidlig revmatoid artritt og som ikke tidligere var behandlet med metotreksat, førte kombinasjonsbehandlingen med adalimumab og metotreksat til raskere og signifikant større ACR-responser enn metotreksat monoterapi og adalimumab monoterapi ved uke 52, og responsene vedvarte ved uke 104 (se tabell 10).

**Tabell 10**  
**ACR-responser i RA-studie V**  
**(prosent av pasientene)**

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

<sup>a</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av metotreksat monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U-testen

<sup>b</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U-testen.

<sup>c</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og metotreksat monoterapi med Mann-Whitney U testen.

I den åpne forlengelsesfasen for RA studie V, ble ACR-responser vedlikeholdt i opptil 10 år. Av 542 pasienter randomisert til adalimumab 40 mg annenhver uke fortsatte 170 pasienter på adalimumab 40 mg annenhver uke i 10 år. Av disse hadde 154 pasienter (90,6 %) ACR 20-responser, 127 pasienter (74,7 %) hadde ACR 50-responser og 102 pasienter (60,0 %) hadde ACR 70-responser.

Ved uke 52 oppnådde 42,9 % av pasientene som fikk kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat klinisk remisjon (DAS28 (CRP) < 2,6) sammenlignet med 20,6 % av pasientene som fikk metotreksat monoterapi og 23,4 % av pasientene som fikk adalimumab monoterapi. Kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat var klinisk og statistisk bedre enn metotreksat ( $p < 0,001$ ) og adalimumab monoterapi ( $p < 0,001$ ), i å oppnå en lettere sykdomstilstand, for pasienter som nylig var diagnostisert med moderat til alvorlig revmatoid artritt. Responsen for de to monoterapiarmene var lik ( $p = 0,447$ ).

Av 342 pasienter randomisert til adalimumab monoterapi eller adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling, som ble inkludert i den åpne forlengelsesfasen, fullførte 171 pasienter 10 år med adalimumab-behandling. Blant disse ble 109 pasienter (63,7 %) rapportert til å være i remisjon etter 10 år.

#### Radiografisk respons

I RA-studie III, der pasienter behandlet med adalimumab hadde hatt revmatoid artritt i gjennomsnittlig 11 år, ble den strukturelle leddskaden vurdert radiografisk og uttrykt som endringer i den modifiserte Total Sharp Score (TSS) og dens delkomponenter, erosjonsscoren og leddspaltescoren. Adalimumab/metotreksat pasienter viste signifikant mindre radiografisk progresjon enn pasienter som kun fikk metotreksat ved 6 og 12 måneder (se tabell 11).

I den åpne oppfølgingsstudien av RA-studie III opprettholdes reduksjonen i progresjonshastighet på strukturell skade hos en gruppe av pasienter i 8 og 10 år. 81 av 207 pasienter opprinnelig behandlet med 40 mg adalimumab annenhver uke ble radiografisk undersøkt etter 8 år. Blant disse viste 48 pasienter ingen progresjon på strukturell skade, definert ved forandring fra baseline i mTSS på 0,5 eller lavere. 79 av 207 pasienter opprinnelig behandlet med 40 mg adalimumab annenhver uke ble radiografisk undersøkt etter 10 år. Blant disse viste 40 pasienter ingen progresjon på strukturell skade, definert ved forandring fra baseline i mTSS på 0,5 eller lavere.

**Tabell 11**  
**Radiografisk gjennomsnittlig endring over 12 måneder i RA-studie III**

	Placebo/MTX <sup>a</sup>	Adalimumab/MTX 40 mg annenhver uke	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (95 % konfidens- intervall <sup>b</sup> )	p-verdi
Total Sharp Score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
Erosjonsscore	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN <sup>d</sup> -score	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

<sup>a</sup> metotreksat

<sup>b</sup> 95 % konfidensintervall for forskjellen i score mellom metotreksat og adalimumab.

<sup>c</sup> Basert på rankanalyse

<sup>d</sup> Joint Space Narrowing

I RA-studie V ble strukturell leddskade vurdert radiografisk og uttrykt som en endring i modifisert Total Sharp Score (se tabell 12).

**Tabell 12**  
**Radiografisk gjennomsnittlig endring ved uke 52 i RA-studie V**

	MTX n = 257 (95 % KI)	Adalimumab n = 274 (95 % KI)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % KI)	p-verdi <sup>a</sup>	p- verdi <sup>b</sup>	p-verdi <sup>c</sup>
Total Sharp Score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosjonsscore	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN-score	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

<sup>a</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av metotreksat monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U-testen.

<sup>b</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U-testen.

<sup>c</sup> p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og metotreksat monoterapi med Mann-Whitney U-testen

Etter behandling i 52 uker og 104 uker var andelen pasienter uten progresjon (forandring i den modifiserte Total Sharp Score  $\leq$  0,5 siden oppstart) signifikant høyere med kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat (henholdsvis 63,8 % og 61,2 %) sammenlignet med metotreksat monoterapi (henholdsvis 37,4 % og 33,5 %,  $p < 0,001$ ) og adalimumab monoterapi (henholdsvis 50,7 %,  $p < 0,002$  og 44,5 %,  $p < 0,001$ ).

I den åpne forlengelsesfasen av RA studie V, var gjennomsnittlig endring fra baseline ved år 10 i den modifiserte Total Sharp Score 10,8, 9,2 og 3,9 hos pasienter henholdsvis opprinnelig randomisert til metotreksat monoterapi, adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling. De tilsvarende andeler pasienter uten radiografisk progresjon var henholdsvis 31,3 %, 23,7 % og 36,7 %.

#### Livskvalitet og fysisk funksjon

Helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble vurdert ved hjelp av uførhetsindeksen i spørreskjemaet for helseutredning (Health Assessment Questionnaire HAQ) i de fire opprinnelige, veldefinerte og kontrollerte studiene, som var et forhåndsspesifisert primærendepunkt ved uke 52 i RA-studie III. Alle doseringer/regimer for adalimumab i alle fire studier viste statistisk signifikant større forbedring i uførhetsindeksen til HAQ fra oppstart til 6. måned sammenlignet med placebo og i RA-studie III ble

det samme observert ved uke 52. Resultater fra «Short Form Health Survey» (SF-36) ved alle doseringer/regimer av adalimumab i alle de fire studiene støtter disse funnene, med statistisk signifikante poengverdier for «Physical Component Summary» (PCS), og dessuten statistisk signifikante poengverdier for smerte- og vitalitetsområdet ved 40 mg dosert annenhver uke. Statistisk signifikant reduksjon i tretthet (fatigue) målt med poengverdier for funksjonell vurdering av behandling av kronisk sykdom (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – FACIT) ble observert i alle tre studier hvor det ble vurdert (RA-studiene I, III, IV).

I RA-studie III vedvarte forbedringene i fysisk funksjon gjennom 520 uker (120 måneder) med åpen behandling hos de fleste pasientene som oppnådde forbedring i fysisk funksjon og fortsatte behandlingen. Forbedring i livskvalitet ble målt opptil 156 uker (36 måneder) og forbedringen vedvarte gjennom denne perioden.

I RA-studie V viste forbedring i uførhetsindeksen til HAQ og den fysiske delen av SF-36, større forbedring ( $p < 0,001$ ) for kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat i forhold til metotreksat monoterapi og adalimumab monoterapi ved uke 52, noe som ble vedlikeholdt gjennom uke 104. Blant de 250 pasientene som fullførte den åpne forlengelsesstudien, ble forbedringer i fysisk funksjon opprettholdt gjennom 10 år med behandling.

#### *Pediatrik plakkpsoriasis*

Effekten av adalimumab ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 114 pediatriske pasienter fra alderen 4 år med alvorlig kronisk plakkpsoriasis (definert ved Physician's Global Assessment (PGA)  $\geq 4$  eller  $> 20\%$  BSA eller  $> 10\%$  BSA inkludert veldig tykke lesjoner eller Psoriasis Area and Severity Index (PASI)  $\geq 20$  eller PASI  $\geq 10$  inkludert klinisk relevant påvirkning av ansikt, genitalier eller hånd/fot), som var utilstrekkelig behandlet med topikal behandling og helioterapi eller lysbehandling.

Pasientene fikk enten adalimumab 0,8 mg/kg annenhver uke (opptil 40 mg), 0,4 mg/kg annenhver uke (opptil 20 mg) eller metotreksat 0,1-0,4 mg/kg ukentlig (opptil 25 mg). Ved uke 16, hadde flere pasienter randomisert til adalimumab 0,8 mg/kg positiv respons (f.eks. PASI 75) sammenlignet med de som ble randomisert til gruppen med 0,4 mg/kg annenhver uke eller metotreksat.

**Tabell 13: Pediatrik plakkpsoriasis – effektresultater ved uke 16**

	MTX <sup>a</sup> N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg annenhver uke N = 38
PASI 75 <sup>b</sup>	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: «Klar»/minimal <sup>c</sup>	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

<sup>a</sup> MTX = metotreksat

<sup>b</sup>  $p = 0,027$ , adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

<sup>c</sup>  $p = 0,083$ , adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

Pasienter som oppnådde PASI 75 og PGA «klar» eller minimal fikk stoppet behandlingen i opptil 36 uker og ble overvåket for tap av sykdomskontroll (f.eks. forverring av PGA med minst 2 i score). Pasientene ble deretter re-behandlet med adalimumab 0,8 mg/kg annenhver uke i 16 tilleggsuker, og responsraten observert under re-behandling var tilsvarende funn fra tidligere dobbeltblindet periode: PASI 75 respons på 78,9 % (15 av 19 personer) og PGA «klar» eller minimal på 52,6 % (10 av 19 personer).

I den åpne perioden av studien, ble PASI 75 og PGA «klar» eller minimal opprettholdt i en tilleggsperiode på 52 uker uten nye sikkerhetsfunn.

## Voksne med plakkpsoriasis

Sikkerhet og effekt av adalimumab har vært undersøkt hos voksne pasienter med kronisk plakkpsoriasis ( $\geq 10$  % BSA og PASI  $\geq 12$  eller  $\geq 10$ ), som var kandidater for systemisk behandling eller lysbehandling i randomiserte, dobbeltblindede studier. I psoriasisstudiene I og II var 73 % av pasientene tidligere behandlet med systemisk behandling eller lysbehandling. Sikkerhet og effekt av adalimumab ble også undersøkt hos voksne pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis med samtidig hånd og/eller fot psoriasis, som var kandidater for systemisk behandling i en randomisert, dobbeltblindet studie (Psoriasisstudie III).

Psoriasisstudie I (REVEAL) undersøkte 1212 pasienter innenfor tre behandlingsperioder. I periode A fikk pasientene placebo og adalimumab med en startdose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg annenhver uke én uke etter den første dosen. Etter 16 uker med behandling gikk pasienter som oppnådde minst en PASI-respons på 75 (PASI-score forbedring minst 75 % i forhold til behandlingsstart), videre til periode B og fikk «open-label» 40 mg adalimumab annenhver uke. Pasienter som opprettholdt  $\geq$  PASI 75-respons ved uke 33 og som var opprinnelig randomiserte til aktiv behandling i periode A, ble randomisert på nytt i periode C til å få 40 mg adalimumab annenhver uke eller placebo i ytterligere 19 uker. På tvers av alle behandlingsgrupper var den gjennomsnittlige PASI-score 18,9 ved behandlingsstart, og PGA-score var klassifisert fra «moderat» (53 % av de inkluderte pasientene) til «alvorlig» (41 %) eller «svært alvorlig» (6 %).

Psoriasisstudie II (CHAMPION) sammenlignet effekt og sikkerhet av adalimumab versus metotreksat og placebo hos 271 pasienter. Pasientene fikk enten placebo, en startdose på 7,5 mg metotreksat og deretter opptrapping av dosen frem til uke 12 med en maksimumsdose på 25 mg, eller en startdose på 80 mg adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (starter en uke etter den første dosen) i 16 uker. Det finnes ingen data som sammenligner adalimumab og metotreksat utover 16 uker. Pasienter som fikk metotreksat og som oppnådde  $\geq$  PASI 50-respons ved uke 8 og/eller 12, fikk ingen ytterligere doseøkning. På tvers av alle behandlingsgrupper var den gjennomsnittlige PASI-score 19,7 ved behandlingsstart, og PGA-score var klassifisert fra «mild» (< 1 %) til «moderat» (48 %) til «alvorlig» (46 %) eller «svært alvorlig» (6 %).

Pasientene som deltok i alle fase 2- og fase 3-psoriasisstudier var kvalifiserte til å delta i en åpen forlengelsesstudie, hvor adalimumab ble gitt i en tilleggsperiode på minst 108 uker.

I psoriasisstudiene I og II var et primærendepunkt andel pasienter som oppnådde PASI 75-respons fra behandlingsstart til uke 16 (se tabellene 14 og 15).

**Tabell 14**  
**Psoriasisstudie I (REVEAL) – effektresultater ved 16 uker**

	<b>Placebo</b> <b>N = 398</b> <b>n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg</b> <b>annenhver uke</b> <b>N = 814</b> <b>n (%)</b>
≥ PASI 75 <sup>a</sup>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
PGA: «Klar»/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Prosent av pasienter som har oppnådd PASI 75-respons ble beregnet som senterjustert rate

<sup>b</sup> p < 0,001, Adalimumab vs. placebo

**Tabell 15**  
**Psoriasisstudie II (CHAMPION) – Effektresultater ved 16 uker**

	<b>Placebo</b> <b>N = 53</b> <b>n (%)</b>	<b>MTX</b> <b>N = 110</b> <b>n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg</b> <b>annenhver uke</b> <b>N = 108</b> <b>n (%)</b>
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
PGA: 'Klar'/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> p < 0,001 Adalimumab vs. placebo

<sup>b</sup> p < 0,001 Adalimumab vs. metotreksat

<sup>c</sup> p < 0,01 Adalimumab vs. placebo

<sup>d</sup> p < 0,05 Adalimumab vs. metotreksat

I psoriasisstudie I opplevde 28 % av pasientene som hadde PASI 75-respons og som var randomisert på nytt til placebo ved uke 33, «tap av tilfredsstillende respons» (PASI-score etter uke 33 og ved eller før uke 52 som resulterte i < PASI 50-respons i forhold til baseline, med en minimum 6-punkts økning i PASI-score i forhold til uke 33). Tilsvarende for pasienter som fortsatte med adalimumab var 5 %, p < 0,001. Av de pasientene som opplevde tap av tilfredsstillende respons etter ny randomisering til placebo og som deretter ble inkludert i en åpen forlengelsesstudie, gjenvant 38 % (25/66) og 55 % (36/66) PASI 75-respons etter henholdsvis 12 og 24 uker med re-behandling.

Totalt 233 pasienter med PASI 75-respons ved uke 16 og 33 fikk kontinuerlig behandling med adalimumab i psoriasisstudie I 52 uker, og fortsatte med adalimumab i en åpen forlengelsesstudie. PASI 75 og PGA- «klar» eller -minimal responsrate hos disse pasientene var henholdsvis 74,7 % og 59,0 % etter en periode på 108 uker i den åpne forlengelsesstudien (totalt 160 uker). I en analyse ble alle pasientene som hadde frafall pga. bivirkninger, mangel på effekt eller som dose-eskalerte, ansett som ikke-respondere. Hos disse pasientene var PASI 75 og PGA-«klar» eller -minimal responsrater henholdsvis 69,6 % og 55,7 % etter en tilleggsperiode på 108 uker i den åpne forlengelsesstudien (totalt 160 uker).

Totalt 347 stabile respondere deltok i en åpen forlengelsesstudie der seponering og re-behandling ble evaluert. Under seponeringsperioden kom symptomene på psoriasis tilbake over tid med en mediantid for tilbakefall (nedgang i PGA «moderat» eller verre) på ca. 5 måneder. Ingen av disse pasientene opplevde tilbakefall («rebound») under seponeringsperioden. Totalt 76,5 % (218/285) av pasientene som startet behandlingen på nytt hadde en PGA-«klar» eller -minimal respons etter 16 uker med behandling, uavhengig om de hadde tilbakefall under seponeringsperioden, henholdsvis (69,1 % [123/178] og 88,8 % [95/107]) for pasienter som hadde tilbakefall eller ikke hadde tilbakefall under

seponeringsperioden). En tilsvarende sikkerhetsprofil ble observert under gjenopptagelse av behandlingen som før seponering.

Signifikant forbedring ved uke 16 fra behandlingsstart sammenlignet med placebo (studiene I og II) og metotreksat (studie II) ble vist i DLQI (Dermatology Life Quality Index). I studie I var også forbedringer i sammenlagt score for de fysiske og mentale komponentene i SF-36 signifikante sammenlignet med placebo.

I en åpen forlengelsesstudie hos pasienter som økte dosen fra 40 mg annenhver uke til 40 mg pr. uke på grunn av PASI-respons under 50 %, oppnådde 26,4 % (92/349) og 37,8 % (132/349) av pasientene PASI 75-respons ved henholdsvis uke 12 og 24.

Psoriasisstudie III (REACH) sammenlignet effekt og sikkerhet av adalimumab versus placebo hos 72 pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis og hånd og/eller fot psoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (med oppstart én uke etter den første dosen) eller placebo i 16 uker. Ved uke 16 hadde en statistisk signifikant større andel av pasientene som fikk adalimumab oppnådd PGA-score «klar» eller «nesten klar» for hender og/eller føtter, sammenlignet med pasientene som fikk placebo (henholdsvis 30,6 % versus 4,3 %, [p = 0,014]).

Psoriasisstudie IV sammenlignet effekt og sikkerhet av adalimumab versus placebo hos 217 voksne pasienter med moderat til alvorlig neglepsoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (med oppstart én uke etter den første dosen) eller placebo i 26 uker, etterfulgt av en åpen forlengelsesperiode med adalimumab-behandling i ytterligere 26 uker. Vurdering av neglepsoriasis inkluderte Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) og Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (se tabell 16). Behandling med adalimumab viste en behandlingsfordel hos pasienter med neglepsoriasis med ulik grad av hudpåvirkning (BSA  $\geq$  10 % (60 % av pasientene) og BSA < 10 % og  $\geq$  5 % (40 % av pasientene)).

**Tabell 16**  
**Psoriasisstudie IV Effekterresultater ved 16, 26 og 52 uker**

Endepunkt	Uke 16 Placebokontrollert		Uke 26 Placebokontrollert		Uke 52 Åpen studie
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 109	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F «klar»/minimal og $\geq$ 2-grad forbedring (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Prosentvis endring i total fingernegl NAPSI (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup> p < 0,001, adalimumab vs. placebo

Pasienter behandlet med adalimumab viste ved uke 26 statistisk signifikante forbedringer sammenlignet med pasienter behandlet med placebo i DLQI.

*Pediatrik Crohns sykdom*



Adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet klinisk studie designet for å evaluere effekt og sikkerhet av induksjons- og vedlikeholdsbehandling med doser avhengig av kroppsvekt (< 40 kg eller ≥ 40 kg) hos 192 pediatriske pasienter i alderen mellom 6 og 17 år (inkludert) med moderat til alvorlig Crohns sykdom (CD), definert som «Paediatric Crohn's Disease Activity Index» (PCDAI) score > 30. Pasientene måtte ha mislyktes på konvensjonell terapi (inkludert et kortikosteroid og/eller et immunmodulerende middel) for CD. Pasientene kan også tidligere ha mistet respons eller vært intolerante overfor infliksimab.

Alle pasienter fikk åpen induksjonsbehandling med en dose basert på deres baseline kroppsvekt: 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2 for pasienter ≥ 40 kg, og henholdsvis 80 mg og 40 mg for pasienter < 40 kg.

Ved uke 4 ble pasientene randomisert til vedlikeholdsbehandling 1:1 basert på deres kroppsvekt til enten lav dose eller standard dose som vist i tabell 17.

**Tabell 17**  
**Vedlikeholdsbehandling**

Pasientvekt	Lav dose	Standard dose
< 40 kg	10 mg annenhver uke	20 mg annenhver uke
≥ 40 kg	20 mg annenhver uke	40 mg annenhver uke

#### Effektresultater

Studiens primære endepunkt var klinisk remisjon ved uke 26, definert som PCDAI score ≤ 10.

Klinisk remisjon og klinisk respons (definert som reduksjon i PCDAI-score på minst 15 poeng fra baseline) er presentert i tabell 18. Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler er presentert i tabell 19.

**Tabell 18:**  
**Pediatrisk CD-studie**  
**PCDAI klinisk remisjon og respons**

	Standard dose 40/20 mg annenhver uke N = 93	Lav dose 20/10 mg annenhver uke N = 95	p-verdi*
<b>Uke 26</b>			
Klinisk remisjon	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinisk respons	59,1 %	48,4 %	0,073
<b>Uke 52</b>			
Klinisk remisjon	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinisk respons	41,9 %	28,4 %	0,038

\* p-verdi for standard dose *versus* lav dose sammenligning.

**Tabell 19:**  
**Pediatrik CD-studie**  
**Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler og fistelremisjon**

	<b>Standard dose 40/20 mg annenhver uke</b>	<b>Lav dose 20/10 mg annenhver uke</b>	<b>p-verdi<sup>1</sup></b>
<b>Seponering av kortikosteroider</b>	<b>N = 33</b>	<b>N = 38</b>	
Uke 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Uke 52	69,7 %	60,5 %	0,420
<b>Seponering av immunmodulerende midler<sup>2</sup></b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	
Uke 52	30,0 %	29,8 %	0,983
<b>Fistelremisjon<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	
Uke 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Uke 52	40,0 %	23,8 %	0,303

<sup>1</sup> p-verdi for standard dose *versus* lav dose sammenligning.

<sup>2</sup> Immunsuppressiv behandling kunne bare bli seponert ved eller etter uke 26 ved utprøvers diskresjon hvis pasienten oppfylte kriteriet for klinisk respons

<sup>3</sup> definert som en lukking av alle fistler som ble drenert ved baseline på minst 2 påfølgende post-baseline besøk

Statistisk signifikant økning (forbedring) fra baseline til uke 26 og 52 i Body Mass Index og veksthastighet ble observert for begge behandlingsgrupper.

Statistisk og klinisk signifikant forbedring fra baseline ble også observert i begge behandlingsgrupper for parametere innen livskvalitet (inkludert I-VFACT III).

Ett hundre pasienter (n = 100) fra Pediatrik CD-studien fortsatte i en «open-label» langtids forlengelsesstudie. Etter 5 år med adalimumab-behandling var 74 % (37/50) av de 50 gjenværende pasientene i studien fortsatt i klinisk remisjon og 92 % (46/50) av pasientene fortsatte å ha klinisk respons per PCDAI.

#### *Voksen Crohns sykdom*

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert hos over 1500 pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom (Crohn's Disease Activity Index (CDAI)  $\geq 220$  and  $\leq 450$ ) i randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier. Samtidige stabile doser med aminosalisylater, kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler var tillatt og 80 % av pasientene fortsatte å ta minst ett av disse legemidlene.

Induksjon av klinisk remisjon (definert som CDAI < 150) ble vurdert i to studier, CD-studie I (CLASSIC I) og CD-studie II (GAIN). I CD-studie I ble 299 pasienter som aldri hadde brukt TNF-antagonister randomisert til en av fire behandlingsgrupper; placebo ved uke 0 og 2, 160 mg adalimumab ved uke 0 og 80 mg ved uke 2, 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2, og 40 mg ved uke 0 og 20 mg ved uke 2. I CD-studie II ble 325 pasienter som hadde mistet respons eller var intolerante for infliximab randomisert til enten 16 mg adalimumab ved uke 0 og 80 mg ved uke 2 eller placebo ved ukene 0 og 2. Primære ikke-responder ble ekskludert fra studiene og disse pasientene ble derfor ikke evaluert videre.

Vedlikehold av klinisk remisjon ble vurdert i CD-studie III (CHARM). I CD-studie III fikk 854 pasienter 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2 (åpen behandling). Ved uke 4 ble pasientene

randomisert til 40 mg annenhver uke, 40 mg hver uke, eller placebo. Studien varte i totalt 56 uker. Pasienter med klinisk respons (reduksjon i CDAI  $\geq$  70) ved uke 4 ble stratifisert og analysert separat fra de som ikke hadde klinisk respons ved uke 4. Nedtrapping av kortikosteroider ble tillatt etter uke 8.

CD-studie I og CD-studie II induksjon av remisjon og responsnivåer er vist i tabell 20.

**Tabell 20:**  
**Induksjon av klinisk remisjon og respons**  
**(prosent av pasientene)**

	CD-studie I: Infliksimabnaive pasienter			CD -studie II: Infliksimaberfarne pasienter	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Uke 4					
Klinisk remisjon	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinisk respons (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Alle p-verdiene er parvise sammenligninger av forholdene adalimumab *versus* placebo

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

Lignende remisjonsnivåer ble observert ved uke 8 for induksjonsregimene med 160/80 mg og 80/40 mg, og bivirkninger ble hyppigere observert i gruppen med 160/80 mg.

Ved uke 4 i CD-studie III oppnådde 58 % (499/854) av pasienter klinisk respons og ble vurdert i den primære analysen. Av de som oppnådde klinisk respons ved uke 4, var 48 % tidligere behandlet med andre TNF-antagonister. Vedlikehold av remisjon og responsnivåer er vist i tabell 21. Resultater for klinisk remisjon var relativt konstante, uavhengig av tidligere behandling med TNF-antagonist.

Sykdomsrelatert sykehusinnleggelse og kirurgi var statistisk signifikant redusert med adalimumab sammenlignet med placebo ved uke 56.

**Tabell 21:**  
**Vedlikehold av klinisk remisjon og respons**  
**(prosent av pasientene)**

	Placebo	40 mg adalimumab annenhver uke	40 mg adalimumab hver uke
<b>Uke 26</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klinisk remisjon	17 %	40 %*	47 %*
Klinisk respons (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pasienter i steroidfri remisjon for $\geq 90$ dager <sup>a</sup>	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
<b>Uke 56</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klinisk remisjon	12 %	36 %*	41 %*
Klinisk respons (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pasienter i steroidfri remisjon for $\geq 90$ dager <sup>a</sup>	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

\*  $p < 0,001$  for adalimumab *versus* placebo parvise sammenligninger av proporsjoner

\*\*  $p < 0,02$  for adalimumab *versus* placebo parvise sammenligninger av proporsjoner

<sup>a</sup> Av de som fikk kortikosteroider ved baseline

Blant pasienter som ikke viste respons ved uke 4, oppnådde 43 % av dem som fikk vedlikeholdsdose med adalimumab respons ved uke 12 sammenlignet med 30 % av de som fikk vedlikeholdsbehandling med placebo. Disse resultatene tyder på at pasienter som ikke viser respons ved uke 4 drar nytte av å fortsette med vedlikeholdsterapi til uke 12. Fortsatt terapi utover 12 uker resulterte ikke i signifikant høyere respons (se pkt. 4.2).

117/276 pasienter fra CD-studie I og 272/777 pasienter fra CD-studie II og III ble fulgt opp minst 3 år i åpen behandling med adalimumab. Henholdsvis 88 og 189 pasienter forble i klinisk remisjon. Klinisk respons (CR-100) ble opprettholdt hos henholdsvis 102 og 233 pasienter.

#### Livskvalitet

CD-studie I og CD-studie II viste statistisk signifikant forbedring i sykdomsspesifikk livskvalitetsscore IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) ved uke 4 hos pasienter som var randomisert til adalimumab 30/40 mg og adalimumab 160/80 mg sammenlignet med placebo. Det samme ble også sett ved uke 26 og 56 i CD-studie III blant gruppene som fikk behandling med adalimumab sammenlignet med placebogruppen.

#### Pediatrik uveitt

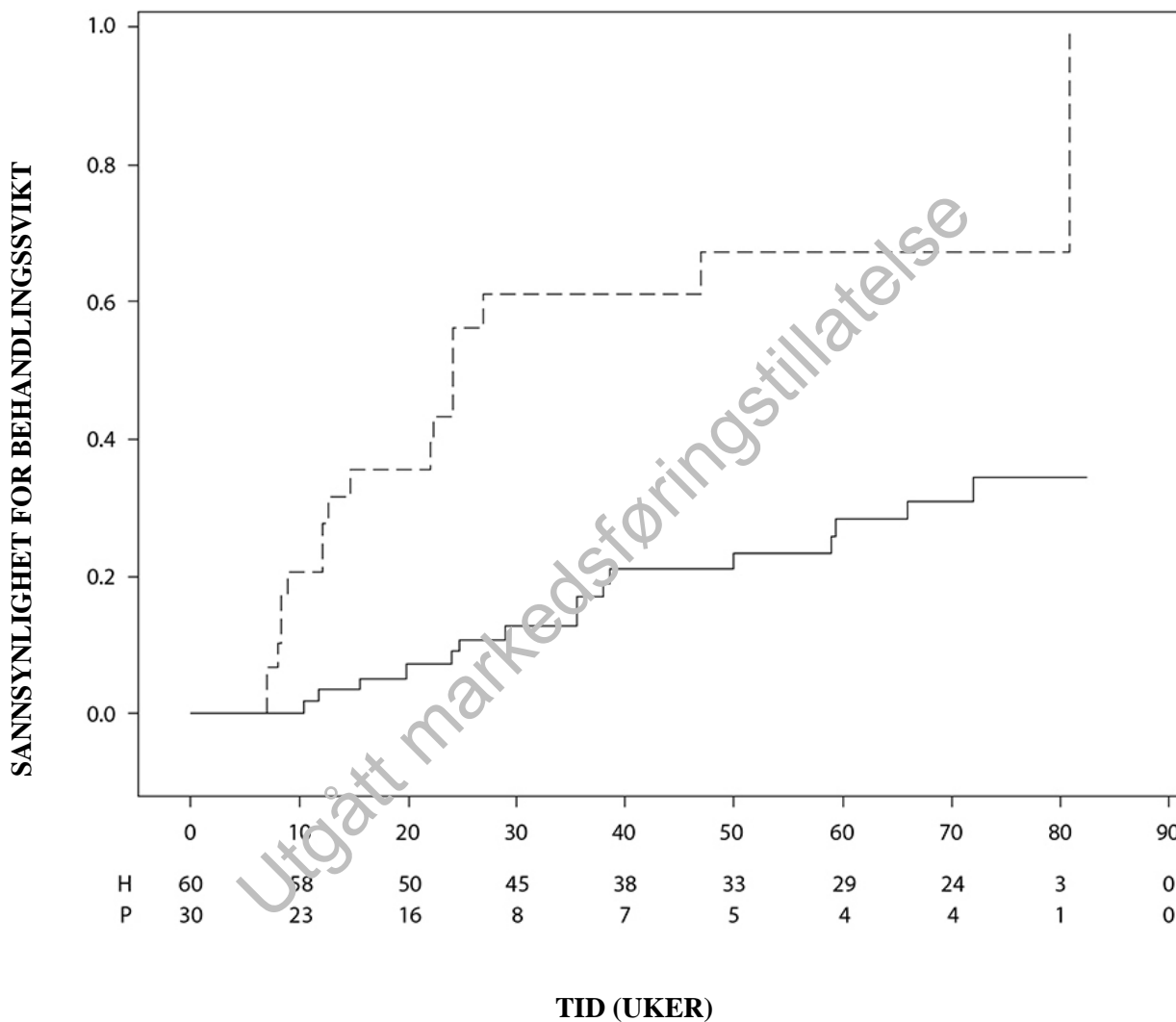
Sikkerhet og effekt av adalimumab ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 90 pediatriske pasienter mellom 2 og < 18 år med aktiv JIA-assosiert ikke-infeksiøs fremre uveitt, som ikke responderte på behandling etter minst 12 ukers behandling med metotreksat. Pasientene fikk enten placebo eller 20 mg adalimumab (hvis < 30 kg) eller 40 mg adalimumab (hvis  $\geq 30$  kg) annenhver uke i kombinasjon med deres baselinedose av metotreksat.

Det primære endepunktet var «tid til behandlingssvikt». Kriteriene som definerte behandlingssvikt var forverret eller vedvarende okulær inflammasjon uten forbedring, delvis forbedring med utvikling av vedvarende okulære komorbiditeter eller forverring av okulære komorbiditeter, bruk av samtidige legemidler uten tillatelse, og behandlingspause i en lengre tidsperiode.

#### Klinisk respons

Adalimumab forlenget tiden til behandlingssvikt signifikant, sammenlignet med placebo (se figur 1,  $p < 0,0001$  ved log rank test). Median tid til behandlingssvikt var 24,1 uker for pasienter behandlet med placebo. Det var ikke mulig å vurdere median tid til behandlingssvikt for pasienter behandlet med adalimumab, fordi mindre enn halvparten av pasientene opplevde behandlingssvikt. Adalimumab reduserte risikoen for behandlingssvikt signifikant med 75 % i forhold til placebo, som vist ved hazard ratio (HR = 0,25 [95 % KI: 0,12, 0,49]).

**Figur 1: Kaplan-Meier-kurve som viser tid til behandlingssvikt i studien med pediatrik uveitt**



Behandling                                 ----- placebo                                 —— adalimumab

Merk: P = placebo (antall med risiko); A = adalimumab (antall med risiko).

*Uveitt hos voksne*

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble undersøkt hos voksne pasienter med ikke-infeksiøs intermediær, bakre og panuveitt, eksklusive pasienter med isolert fremre uveitt, i to randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier (UV I og II). Pasientene fikk placebo eller adalimumab i

en startdose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg annenhver uke én uke etter startdosen. Samtidige stabile doser med ett ikke-biologisk immunsuppressivum var tillatt.

UV I-studien undersøkte 217 pasienter med aktiv uveitt til tross for behandling med kortikosteroider (peroral prednisondose på 10 til 60 mg/dag). Alle pasienter fikk en 2-ukers standardisert dose med 60 mg prednison/dag ved studiestart, etterfulgt av en obligatorisk gradvis nedtrappingsplan, med komplett seponering av kortikosteroider ved uke 15.

UV II-studien undersøkte 226 pasienter med inaktiv uveitt med behov for kronisk kortikosteroidbehandling (peroral prednison på 10 til 35 mg/dag) ved baseline for å kontrollere sykdommen. Pasientene gjennomgikk deretter en obligatorisk nedtrappingsplan, med komplett seponering av kortikosteroider ved uke 19.

Det primære effektendepunktet i begge studier var «tid til behandlingssvikt». Behandlingssvikt var definert som utfall med flere komponenter basert på inflammatoriske korioretinale og/eller inflammatoriske retinale vaskulære lesjoner, gradering av celler i fremre kammer, grad av ukklarheter i glasslegemet og beste korrigerende synsstyrke.

### Klinisk respons

Resultater fra begge studier viste statistisk signifikant reduksjon i risikoen for behandlingssvikt hos pasienter behandlet med adalimumab versus pasienter som fikk placebo (se tabell 22). Begge studier viste en tidlig og vedvarende effekt av adalimumab på raten av behandlingssvikt versus placebo (se figur 2).

**Tabell 22:**  
**Tid til behandlingssvikt i UV I- og UV II-studiene**

Analyse Behandling	N	Behandlings- svikt N (%)	Median tid til behandlingssvikt (måneder)	HR <sup>a</sup>	KI 95 % for HR <sup>a</sup>	P-verdi <sup>b</sup>
<b>Tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 6 i UV I-studien</b>						
Primæranalyse (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
<b>Tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 2 i UV II-studien</b>						
Primæranalyse (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE <sup>c</sup>	0,57	0,39, 0,84	0,004

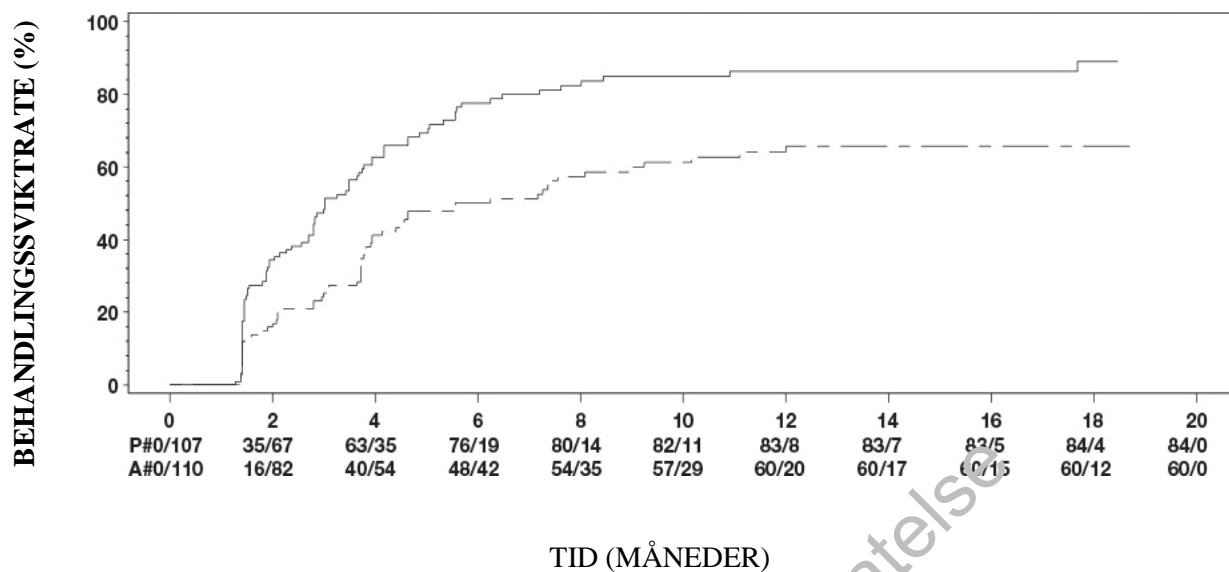
Merk: Behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (UV I-studien), eller ved eller etter uke 2 (UV II-studien), ble regnet som en hendelse. Avbrudd på grunn av andre årsaker enn behandlingssvikt, ble korrigert på tidspunktet for avbruddet.

<sup>a</sup> HR for adalimumab vs. placebo fra proporsjonal hazard regresjon med behandling som faktor.

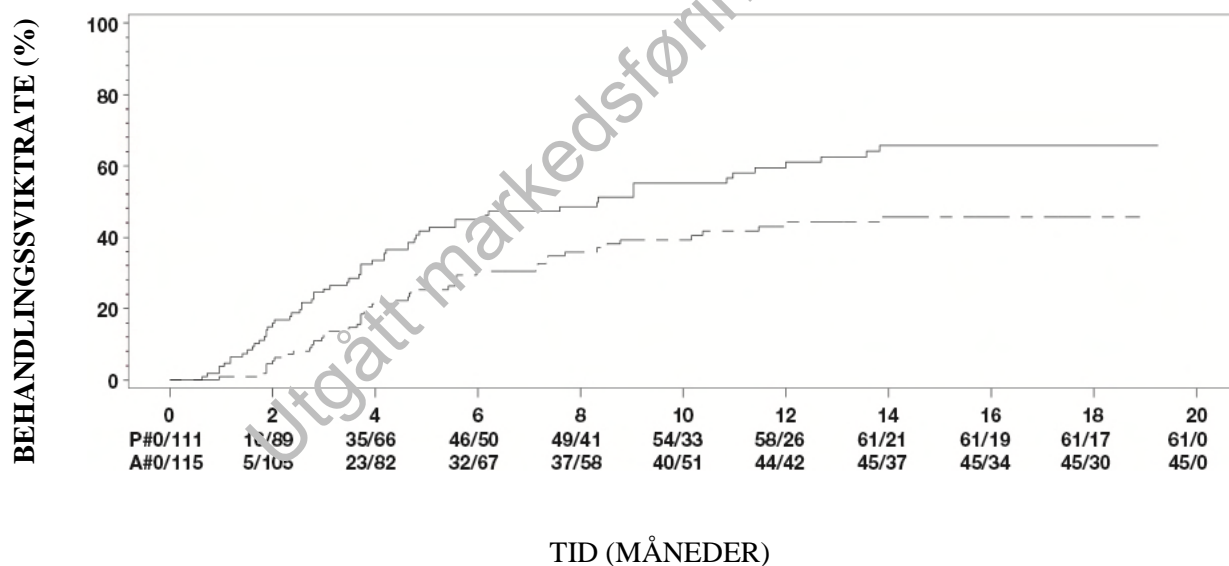
<sup>b</sup> 2-sidet P-verdi ved log rank test.

<sup>c</sup> NE = ikke estimerbar. Færre enn halvparten av risikopasientene hadde en hendelse.

**Figur 2: Kaplan-Meier-kurve som viser tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (UV I-studien) eller uke 2 (UV II-studien)**



UV I-studien      behandling      — placebo      - - - - - adalimumab



UV II-studien      behandling      — placebo      - - - - - adalimumab

Merk: P# = placebo (antall hendelser/antall med risiko), A# = adalimumab (antall hendelser/antall med risiko).

I studie UV I ble statistisk signifikante forskjeller i favør av adalimumab versus placebo observert for hver komponent som sammen definerer behandlingssvikt. I studie UV II ble statistisk signifikante forskjeller observert kun for synsskarpheit (BCVA), men de andre komponentene viste numerisk forskjell i favør adalimumab.

Av de 417 pasientene som ble inkludert i den ukontrollerte langtidsforlengelsesstudien av UV I og UV II, ble 46 pasienter vurdert som ikke-kvalifiserte (f.eks. utviklet komplikasjoner sekundært til diabetisk retinopati, på grunn av kataraktoperasjon, eller vitrektomi) og ble ekskludert fra den primære effektanalysen. Av de 371 gjenstående pasientene fullførte 276 pasienter 78 uker med åpen adalimumab-behandling. Basert på observerte data («observed data approach») hadde 222 (80,4 %) inaktiv sykdom (ingen aktive inflammatoriske lesjoner, cellegradering i fremre kammer (AC)  $\leq 0,5+$ , uklarhet i glasslegemet («vitreous haze», VH) gradering  $\leq 0,5+$ ) med en samtidig steroiddose  $\leq 7,5$  mg per dag, og 184 (66,7 %) oppnådde steroidfri inaktiv sykdom. Beste korrigerte synsskarphet (BCVA) ble enten forbedret eller opprettholdt ( $< 5$  bokstaver svekkelse) i 88,4 % av øynene ved uke 78. Av pasientene som avsluttet studien før uke 78, avsluttet 11 % på grunn av bivirkninger og 5 % på grunn av utilstrekkelig respons på adalimumab-behandling.

### Livskvalitet

Pasientrapporterte resultater vedrørende synsrelatert funksjon ble målt ved bruk av NEI VFQ-25 i begge kliniske studier. Numerisk forskjell i favør adalimumab ble vist for de fleste subscores med statistisk signifikante gjennomsnittlige forskjeller for generelt syn, øyesmerter, nærsyn, psykisk helse og total score i studie UV I, og for generelt syn og psykisk helse i studie UV II. Synsrelaterte effekter som ikke var numerisk i favør av adalimumab var fargesyn i studie UV I og fargesyn, sidesyn og nærsyn i studie UV II.

### Immunogenisitet

Anti-adalimumab antistoffer kan dannes ved behandling med adalimumab. Dannelse av anti-adalimumab antistoffer er knyttet til økt clearance og redusert effekt av adalimumab. Det finnes ingen tydelig sammenheng mellom forekomsten av anti-adalimumab antistoffer og forekomsten av bivirkninger.

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referanselegemidlet som inneholder adalimumab i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen innen ulcerøs kolitt, se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon og distribusjon

Etter administrering av 24 mg/m<sup>2</sup> (opptil maksimum 40 mg) subkutant annenhver uke hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) i alderen 4 til 17 år, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon («trough»-konsentrasjon) av adalimumab i serum ved steady-state (verdier målt fra uke 20 til 48) på 5,6  $\pm$  5,6 mikrogram/ml (102 % CV) uten samtidig bruk av metotreksat og 10,9  $\pm$  5,2 mikrogram/ml (47,7 % CV) ved samtidig bruk av metotreksat.

Hos pasienter med polyartikulær JIA i alderen 2 til  $< 4$  år eller fra 4 år og oppover og med kroppsvekt  $< 15$  kg dosert med 24 mg/m<sup>2</sup>, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state på 6,0  $\pm$  6,1 mikrogram/ml (101 % CV) uten samtidig bruk av metotreksat og 7,9  $\pm$  5,6 mikrogram/ml (71,2 % CV) ved samtidig bruk av metotreksat.

Etter administrering av 24 mg/m<sup>2</sup> (opptil maksimum 40 mg) subkutant annenhver uke hos pasienter med entesittrelatert artritt i alderen 6 til 17 år, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state (verdier målt ved uke 24) på 8,8  $\pm$  6,6 mikrogram/ml uten samtidig bruk av metotreksat og 11,8  $\pm$  4,3 mikrogram/ml ved samtidig bruk av metotreksat.



Etter subkutan administrering av 0,8 mg/kg (opptil et maksimum på 40 mg) annenhver uke hos pediatriske pasienter med kronisk plakksoriasis, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab ved steady-state ca.  $7,4 \pm 5,8$  mikrogram/ml (79 % CV).

Hos pediatriske pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom var den åpne adalimumab induksjonsdosen 160/80 mg eller 80/40 mg ved henholdsvis uke 0 og 2 avhengig av en kroppsvekt avskåret ved 40 kg. Ved uke 4 ble pasienter randomisert til vedlikeholdsbehandlingsgrupper 1:1 til enten standard dose (40/20 mg annenhver uke) eller lav dose (20/10 mg annenhver uke) basert på deres kroppsvekt. Gjennomsnittlige ( $\pm$ SD) bunnkonsentrasjoner av adalimumab i serum oppnådd ved uke 4 var  $15,7 \pm 6,6$  mikrogram/ml for pasienter  $\geq 40$  kg (160/80 mg) og  $10,6 \pm 6,1$  mikrogram/ml for pasienter  $< 40$  kg (80/40 mg).

For pasienter som fortsatte på deres randomiserte behandling var gjennomsnittlige ( $\pm$ SD) bunnkonsentrasjoner av adalimumab ved uke 52  $9,5 \pm 5,6$  mikrogram/ml for gruppen som fikk standard dose og  $3,5 \pm 2,2$  mikrogram/ml for gruppen som fikk lav dose. Gjennomsnittlige bunnkonsentrasjoner ble vedlikeholdt hos pasienter som fortsatte på adalimumab behandling annenhver uke i 52 uker. For pasienter som økte dosen fra annenhver uke til ukentlig regime var gjennomsnittlige ( $\pm$ SD) serum konsentrasjoner av adalimumab ved uke 52  $15,3 \pm 11,4$  mikrogram/ml (40/20 mg, ukentlig) og  $6,7 \pm 3,5$  mikrogram/ml (20/10 mg, ukentlig).

Adalimumab eksponeringer hos pasienter med pediatrisk uveitt ble estimert ved å benytte populasjonsfarmakokinetisk modellering og simulering basert på farmakokinetikk observert på tvers av indikasjoner ved bruk hos andre pediatriske pasienter (pediatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artritt, pediatrisk Crohns sykdom og entesittrelatert artritt). Det foreligger ingen kliniske eksponeringsdata vedrørende bruk av induksjonsdose hos barn  $< 6$  år. De forventede eksponeringene indikerer at i fravær av metotreksat kan en induksjonsdose føre til en initial økning i systemisk eksponering.

#### Eksposering-responsforhold i pediatrisk populasjon

På bakgrunn av data fra kliniske studier hos pasienter med JIA (pJIA and ERA), ble et forhold mellom eksposering og respons etablert mellom plasmakonsentrasjoner og PedACR 50-respons. Den plasmakonsentrasjonen av adalimumab som tilsynelatende gir halvparten av maksimal PedACR 50-respons (EC50) var 3 mikrogram/ml (95 % KI: 1-6 mikrogram/ml).

Eksposering-responsforhold mellom adalimumabkonsentrasjon og effekt hos pediatriske pasienter med alvorlig kronisk plakksoriasis, ble etablert for henholdsvis PASI 75 og PGA «klar» eller minimal. PASI 75 og PGA «klar» eller minimal økte med stigende adalimumabkonsentrasjoner, begge med lignende tilsynelatende EC50 på omtrent 4,5 mikrogram/ml (henholdsvis 95 % KI 0,4-47,6 og 1,9-10,5).

#### Voksne

Etter subkutan administrasjon av en enkeltdose på 40 mg er absorpsjonen og distribusjonen av adalimumab langsom, med maksimale serumkonsentrasjoner etter omkring 5 dager. Den gjennomsnittlige absolute biotilgjengeligheten for adalimumab estimert fra tre studier etter en enkeltdose på 40 mg gitt subkutan var 64 %. Etter enkeltdoser administrert intravenøst i området 0,25 til 10 mg/kg, var konsentrasjonene proporsjonale med dosen. Etter doser på 0,5 mg/kg (40 mg) varierte clearance fra 11 til 15 ml/time, distribusjonsvolumet ( $V_{ss}$ ) varierte fra 5 til 6 liter, og den gjennomsnittlige terminalfase halveringstiden var ca. to uker. Adalimumab-konsentrasjonene i synovialvæsken hos flere pasienter med revmatoid artritt varierte fra 31 til 96 % av konsentrasjonene i serum.

Etter subkutan administrasjon av 40 mg adalimumab annenhver uke hos voksne pasienter med revmatoid artritt (RA), var gjennomsnittlig «trough»-konsentrasjon ved steady-state på henholdsvis omkring 5 mikrogram/ml (uten samtidig metotreksat) og 8 til 9 mikrogram/ml (med samtidig

metotreksat). «Trough»-nivåene av adalimumab i serum ved steady-state økte omtrent proporsjonalt med dosen etter 20, 40 og 80 mg administrert subkutant annenhver uke og hver uke.

Hos voksne pasienter med psoriasis var gjennomsnittlig «trough»-konsentrasjon ved steady-state 5 mikrogram/ml under monoterapibehandling med 40 mg adalimumab annenhver uke.

Hos pasienter med Crohns sykdom gir en induksjonsdose på 80 mg ved uke 0 etterfulgt av 40 mg adalimumab ved uke 2 en «trough»-konsentrasjon av adalimumab i serum på omtrent 5,5 mikrogram/ml under induksjonsperioden. En induksjonsdose på 160 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 80 mg adalimumab ved uke 2 gav en «trough»-konsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 12 mikrogram/ml i induksjonsperioden. Gjennomsnittlige «trough»-nivåer ved steady-state på ca. 7 mikrogram/ml ble observert hos pasienter med Crohns sykdom som fikk en vedlikeholdsdose på 40 mg adalimumab annenhver uke

En induksjonsdose på 80 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 40 mg adalimumab annenhver uke med start fra uke 1 hos voksne pasienter med uveitt, resulterte i gjennomsnittlige steady-state konsentrasjoner på ca. 8-10 mikrogram/ml.

Farmakokinetisk populasjons- og farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering og simulering antar sammenlignbar eksponering og effekt av adalimumab hos pasienter behandlet med 80 mg annenhver uke sammenlignet med 40 mg hver uke (inkludert voksne pasienter med RA, HS, UC, CD eller Ps, ungdom med HS, og pediatriske pasienter  $\geq$  40 kg med CD).

#### Eliminasjon

Farmakokinetiske populasjonsanalyser med data fra over 1300 RA-pasienter viste en tendens mot høyere tilsynelatende clearance av adalimumab med økende kroppsvekt. Etter korrigering for vektforskjeller, synes kjønn og alder å ha minimal effekt på clearance av adalimumab. Serumnivåene av fritt adalimumab (ikke bundet til antistoffer mot adalimumab, AAA) ble observert å være lavere hos pasienter med målbart AAA.

#### Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Adalimumab har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på toksisitetstester etter enkeltdosering, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller gentoksisitet.

En studie på føtal utviklingstoksisitet og perinatal utvikling som ble utført på cynomolgusaper ved 0,30 og 100 mg/kg (9-17 aper/gruppe) viste ingen tegn til fosterskader som skyldtes adalimumab. Verken karsinogenitetsstudier eller en standardutredning av fertilitet og postnatal toksisitet er gjennomført med adalimumab på grunn av mangel på egnede modeller på antistoff med begrenset kryss-reaktivitet til TNF fra gnagere, samt utvikling av nøytraliserende antistoffer hos gnagere.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat  
Dinatriumfosfatdihydrat  
Mannitol  
Natriumklorid

Sitronsyremonohydrat  
Natriumsitrat  
Polysorbat 80  
Natriumhydroksid (til pH-justering)  
Vann til injeksjonsvæsker

## 6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

## 6.3 Holdbarhet

2 år.

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytre emballasjen for å beskytte mot lys.

Kromeya 40 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning til pediatrik bruk, kan oppbevares ved temperaturer opptil maksimalt 25 °C for en periode på opptil 14 dager. Hetteglasset må beskyttes mot lys, og kastes hvis det ikke brukes innen 14 dager.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

Kromeya 40 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning til pediatrik bruk i hetteglass til engangsbruk  
0,8 ml oppløsning i hetteglass (type I glass) med en gummipropp (syntetisk gummi) og aluminiumsforsegling.

Hver pakning inneholder 1 hetteglass, 1 steril injeksjonssprøyte, 1 steril kanyle, 1 steril hetteglassadapter og 2 injeksjonstørk.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1357/001

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2.april 2019

Dato for siste fornyelse:

## 10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse

## VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

**A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstraße 36  
8055 Graz  
Østerrike

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

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning, (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Pasientkortene (voksen og pediatrik) inneholder følgende nøkkelinformasjon:

- infeksjoner, inkludert tuberkulose
- kreft
- problemer med nervesystemet
- vaksinasjoner

Utgått markedsføringstillatelse

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

Utgått markedsføringstillatelse



**A. MERKING**

Utgått markedsføringstillatelse

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kromeya 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
adalimumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

En 0,8 ml ferdigfylt sprøyte inneholder 40 mg adalimumab

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, mannitol, natriumklorid, sitronsyremonohydrat, natriumsitrat, polysorbat 80, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning  
2 ferdigfylte sprøyter  
2 injeksjonstørk  
6 ferdigfylte sprøyter  
6 injeksjonstørk

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk  
Kun til engangsbruk

Åpnes her

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.  
Se pakningsvedlegget for informasjon om alternative oppbevaringsbetingelser.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Kromeya 40 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:

NN:

Utgått markedsføringstillatelse

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**SPRØYTE/ETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Kromeya 40 mg injeksjonsvæske  
adalimumab  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

0,8 ml

**6. ANNET**

Utgått markedsføringstillatelse

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kromeya 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn  
adalimumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

En 0,8 ml ferdigfylt penn inneholder 40 mg adalimumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, mannitol, natriumklorid, sitronsyremonohydrat, natriumsitrat, polysorbat 80, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning  
2 ferdigfylte penner  
2 injeksjonstørk  
6 ferdigfylte penner  
6 injeksjonstørk

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk  
Kun til engangsbruk

Åpnes her

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.  
Se pakningsvedlegget for informasjon om alternative oppbevaringsbetingelser.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Kromeya 40 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:

SN:  
NN:

Utgått markedsføringstillatelse



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**PENN/ETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Kromeya 40 mg injeksjonsvæske  
adalimumab  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

0,8 ml

**6. ANNET**

Utgått markedsføringstillatelse

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kromeya 40 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning til bruk hos barn  
adalimumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Ett 0,8 ml hetteglass inneholder 40 mg adalimumab

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, mannitol, natriumklorid, sitronsyremonohydrat, natriumsitrat, polysorbat 80, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

1 steril injeksjonssprøyte

1 steril kanyle

1 hetteglassadapter

2 injeksjonstørk

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

Kun til engangsbruk

Åpnes her

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.  
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1357/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Kromeya 40 mg/0,8 ml

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**HETTEGLASS/ETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Kromeya 40 mg injeksjonsvæske  
adalimumab  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

40 mg/0,8 ml

**6. ANNET**

Kun til engangsbruk

Utgått markedsføringstillatelse

**B. PAKNINGSVEDELEGG**

Utgått markedsføringsstillatelse

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Kromeya 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte adalimumab**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

#### **Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen vil også gi deg et pasientkort som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før du får Kromeya og under behandling med Kromeya. Ha dette pasientkortet på deg under behandlingen, og i inntil 4 måneder etter din (eller ditt barns) siste injeksjon med Kromeya.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Kromeya er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Kromeya
3. Hvordan du bruker Kromeya
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kromeya
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Kromeya er og hva det brukes mot**

Kromeya inneholder virkestoffet adalimumab, som er et legemiddel som virker på kroppens immunforsvar.

Kromeya brukes til å behandle følgende betennelsessykdommer:

- revmatoid artritt
- polyartikulær juvenil idiopatisk artritt
- entesittrelatert artritt
- Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)
- aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt
- psoriasisartritt
- psoriasis
- Crohns sykdom
- ulcerøs kolitt
- ikke-infeksiøs uveitt

Virkestoffet i Kromeya, adalimumab, er et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som fester seg til et spesifikt mål i kroppen.

Målet til adalimumab er et annet protein som kalles tumornekrosefaktor (TNF $\alpha$ ), som er til stede i immunforsvaret. Ved betennelsessykdommene ovenfor foreligger det i økte nivåer. Ved å binde seg til TNF $\alpha$ , blokkerer Kromea dets funksjon og reduserer betennelse ved disse tilstandene.

### Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Kromea brukes til å behandle revmatoid artritt hos voksne. Hvis du har moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt, kan det hende du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Kromea for å behandle din revmatoide artritt.

Kromea kan også brukes til å behandle alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt uten tidligere behandling med metotreksat.

Kromea kan bremse skadevirkninger av sykdommen på bindevev og ben i leddene og kan forbedre din fysiske funksjon.

Vanligvis brukes Kromea sammen med metotreksat. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet kan Kromea gis alene.

### Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt er betennelsessykdommer i leddene som vanligvis først opptrer i barndommen.

Kromea brukes til å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos barn og ungdom fra 2 til 17 år og entesittrelatert artritt hos barn og ungdom fra 6 til 17 år. Det kan hende pasienter først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil pasienter få Kromea for å behandle sin polyartikulære juvenile idiopatiske artritt eller entesittrelatert artritt.

### Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt er betennelsessykdommer i ryggsøylen.

Kromea brukes til å behandle disse tilstandene hos voksne. Hvis du har Bekhterevs sykdom eller aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, vil du først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Kromea for å redusere sykdomstegn og symptomer på sykdommen din.

### Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene assosiert med psoriasis.

Kromea brukes til å behandle psoriasisartritt hos voksne. Kromea kan bremse skadevirkninger av sykdommen på brusk og bein i leddene og kan forbedre fysisk funksjon.

### Plakkpsoriasis hos voksne og barn

Plakkpsoriasis er en betennelsessykdom i huden som gir røde, flassende, tørre flekker på huden dekket med sølvfarget, skjellaktig hud. Plakkpsoriasis kan også påvirke neglene, føre til smuldring, fortykkelse og at neglene løsner fra neglesengen, som kan være smertefullt. Psoriasis antas å være forårsaket av problemer med kroppens immunsystem, som fører til økt produksjon av hudceller.

Kromeya brukes til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne. Kromeya brukes til behandling av alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 4 til 17 år, hvor legemidler til bruk på huden og behandling med UV-lys ikke har virket godt nok eller ikke er egnet.

### Crohns sykdom hos voksne og barn

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i tarmen.

Kromeya brukes til å behandle Crohns sykdom hos voksne og barn fra 6 til 17 år. Hvis du har Crohns sykdom vil du først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok vil du få Kromeya for å redusere sykdomstegn og symptomer på din Crohns sykdom.

### Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tarmen.

Kromeya brukes til å behandle ulcerøs kolitt hos voksne. Hvis du har ulcerøs kolitt vil du først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Kromeya for å redusere sykdomstegn og symptomer på sykdommen din.

### Ikke-infeksiøs uveitt hos voksne og barn

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet.

Denne betennelsen fører til nedsatt syn og/eller tilstedeværelse av flytende legemer i øyet (svarte prikker eller ujevne linjer som beveger seg over synsfeltet). Kromeya virker ved å redusere denne betennelsen.

Kromeya brukes til å behandle:

- voksne med ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker bakre del av øyet
- barn fra 2 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker fremre del av øyet (regnbuehinnebetennelse).

## **2. Hva du må vite før du bruker Kromeya**

### **Bruk ikke Kromeya**

- dersom du er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en alvorlig infeksjon, inkludert tuberkulose, blodforgiftning (sepsis) eller andre opportunistiske infeksjoner (uvanlige infeksjoner forbundet med nedsatt immunforsvar). Det er viktig at du informerer legen om du har symptomer på infeksjon, som for eksempel feber, sår, tretthet, problemer med tennene (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).
- dersom du har moderat til alvorlig hjertesvikt. Det er viktig at du forteller legen hvis du har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med legen din eller apotek før Kromeya brukes.



### Allergisk reaksjon

- Dersom du får allergiske reaksjoner med symptomer som tetthet, piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å injisere Kromeya, men kontakte lege umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.

### Infeksjon

- Dersom du har en infeksjon, inkludert langvarig eller lokalisert infeksjon (f.eks. leggsår), må du snakke med lege før du begynner å bruke Kromeya. Kontakt lege, hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Kromeya. Denne risikoen kan være større hvis lungefunksjonen din er nedsatt. Disse infeksjonene kan være mer alvorlige og inkluderer tuberkulose, infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterier, eller andre uvanlige infeksjoner forårsaket av mikroorganismer og blodforgiftning (sepsis). I sjeldne tilfeller kan disse infeksjonene være livstruende. Det er viktig å informere lege om eventuelle symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen med Kromeya midlertidig.

### Tuberkulose

- Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med adalimumab, vil legen undersøke om du har tegn eller symptomer på tuberkulose før Kromeya-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk evaluering som vil inkludere din sykdomshistorie og screeningtester (f.eks. røntgen bilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene av disse bør registreres i pasientkortet ditt. Det er svært viktig at du informerer lege dersom du noensinne har hatt tuberkulose, eller dersom du har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om du har fått forebyggende behandling mot tuberkulose. Dersom symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, sløvhets, tett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen, må du umiddelbart informere lege om dette.

### Reiserelatert/tilbakevendende infeksjon

- Informer lege dersom du har vært bosatt eller har reist i områder hvor soppinfeksjoner som histoplasmose, koksidomykose eller blastomykose er vanlige.
- Informer lege dersom du tidligere har hatt gjentatte infeksjoner eller andre tilstander som øker faren for infeksjoner.

### Hepatitt B-virus

- Informer lege dersom du er bærer av hepatitt B-virus (HBV), dersom du har aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror du kan være utsatt for å få HBV. Legen vil teste deg for HBV. Adalimumab kan reaktivere HBV-infeksjon hos personer som er bærere av dette viruset. I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis du tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV-infeksjon være livstruende.

### Alder over 65 år

- Hvis du er over 65 år kan du være mer mottagelig for infeksjoner mens du blir behandlet med Kromeya. Du og legen bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjon mens du blir

behandlet med Kromea. Det er viktig at du informerer legen dersom du får symptomer på infeksjoner, for f.eks. feber, sår, tretthet eller tannproblemer.

### Operasjon eller tannbehandling

- Dersom du skal opereres eller skal til tannbehandling, skal du si fra til legen din at du bruker Kromea. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen med Kromea midlertidig.

### Demyeliniserende sykdom

- Dersom du har eller utvikler en demyeliniserende sykdom (en sykdom som påvirker det isolerende laget rundt nervene, slik som multipel sklerose), vil legen avgjøre om du kan bruke eller fortsette å bruke Kromea. Informer lege umiddelbart dersom du får symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller bein eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.

### Vaksine

- Enkelte vaksiner inneholder levende, men svekkede former av sykdomsfremkallende bakterier eller virus. Disse vaksinene bør ikke tas under behandling med Kromea, da de kan forårsake infeksjoner. Rådfør deg med lege før du får vaksiner. Det anbefales at barn, hvis mulig, får alle planlagte vaksinasjoner i henhold til alderen sin før oppstart av behandling med Kromea. Hvis du blir behandlet med Kromea mens du er gravid, kan spedbarnet ha større risiko for å få en infeksjon inntil fem måneder etter siste dose som du mottok under graviditeten. Det er viktig at du informerer spedbarnets leger og annet helsepersonell at du brukte Kromea under graviditeten, slik at de kan vurdere når spedbarnet burde vaksineres.

### Hjertesvikt

- Det er viktig å informere lege dersom du har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom. Dersom du har lett hjertesvikt og behandles med Kromea, skal hjertestatusen din overvåkes nøye av legen. Hvis du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (f.eks. tungpustethet eller hovne føtter), skal du kontakte lege umiddelbart.

### Feber, blåmerker, blødning eller blekhet

- Hos visse pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok blodceller som forhindrer infeksjoner eller stopper blødninger. Kontakt lege umiddelbart dersom du får feber som ikke forsvinner, eller får blåmerker, blør svært lett eller ser svært blek ut. Legen kan bestemme at behandlingen må avbrytes.

### Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og voksne som får adalimumab eller andre TNF $\alpha$ -blokkere. Personer med mer alvorlig revmatoid artritt som har hatt sykdommen i lang tid kan ha høyere risiko enn gjennomsnittet for å få lymfom og leukemi (krefttyper som angriper blodceller og beinmarg). Hvis du tar Kromea, kan risikoen for å få lymfom, leukemi eller andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller er det observert en spesiell og alvorlig type lymfom hos pasienter som bruker adalimumab. Noen av disse pasientene ble også behandlet med legemidlene azatioprin eller merkaptopurin. Informer lege dersom du tar azatioprin eller merkaptopurin sammen med Kromea.

- I tillegg er tilfeller av ikke-melanom hudkreft sett hos pasienter som får adalimumab. Informer lege hvis nye områder med skadet hud viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende merker eller områder med skader forandrer seg.
- Andre krefttyper enn lymfomer er sett hos pasienter med en bestemt type lungesykdom kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og som fikk behandling med andre TNF $\alpha$ -blokkere. Dersom du har KOLS, eller er storryker, skal du rådføre deg med lege om behandling med en TNF $\alpha$ -blokker passer for deg.
- I sjeldne tilfeller kan behandling med Kromea føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

### **Barn og ungdom**

- Vaksinasjoner: hvis mulig, bør barnet ditt være oppdatert i henhold til alle vaksinasjoner før Kromea brukes.
- Ikke gi Kromea til barn med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt under alderen 2 år.
- Ikke bruk 40 mg ferdigfylt sprøyte eller 40 mg ferdigfylt penn dersom andre doseringer enn 40 mg er anbefalt.

### **Andre legemidler og Kromea**

Fortell legen din eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Kromea kan tas sammen med metotreksat eller visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske midler (sulfasalasin, hydroksyklorokin, leflunomid samt g- $\gamma$ -preparater til injeksjon), kortikosteroider eller smertestillende midler, deriblant ikke-steroider antiinflammatoriske midler (NSAID).

Du må ikke ta Kromea sammen med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept på grunn av økt risiko for alvorlig infeksjon. Kombinasjonen av adalimumab inkludert andre TNF-antagonister sammen med anakinra eller abatacept er ikke anbefalt pga. mulig økt risiko for infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner eller andre potensielle legemiddelinteraksjoner. Hvis du har spørsmål, kontakt lege.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør unngå å bli gravid og bruke sikker prevensjon mens du bruker Kromea og i minst 5 måneder etter siste injeksjon med Kromea. Du bør oppsøke lege dersom du blir gravid.

Kromea bør kun brukes under graviditet dersom det er nødvendig.

I henhold til en studie på gravide var det ingen større risiko for fosterskader når moren hadde fått adalimumab under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått adalimumab.

Kromea kan brukes under amming.

Dersom du bruker Kromeya under graviditet, kan spedbarnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon. Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet ditt og annet helsepersonell om din bruk av Kromeya under graviditeten før spedbarnet vaksineres (for mer informasjon, se avsnittet om vaksiner).

### Kjøring og bruk av maskiner

Kromeya kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet (vertigo) og synsforstyrrelse kan oppstå etter injeksjon av Kromeya.

### Kromeya inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 0,8 ml dose, og er så godt som «natriumfritt».

## 3. Hvordan du bruker Kromeya

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Kromeya injiseres under huden (subkutan bruk). Pasienter som behøver en lavere dose enn 40 mg skal bruke legemiddelformen Kromeya 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass.

Anbefalt dose med Kromeya for hver av de godkjente indikasjonene, er vist i følgende tabell.

<b>Revmatoid artritt, psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom eller aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt</b>		
<b>Alder og kroppsvekt</b>	<b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta legemidlet</b>	<b>Bemerkninger</b>
Voksne	40 mg annenhver uke	Ved revmatoid artritt fortsetter behandlingen med metotreksat mens du bruker Kromeya. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet, kan Kromeya gis alene.  Hvis du har revmatoid artritt og ikke får behandling med metotreksat mens du behandles med Kromeya, kan legen din bestemme å gi deg 40 mg Kromeya hver uke eller 80 mg annenhver uke.

<b>Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt</b>		
<b>Alder og kroppsvekt</b>	<b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta legemidlet</b>	<b>Bemerkninger</b>
Barn, ungdom og voksne over 2 år som veier 30 kg eller mer	40 mg annenhver uke	Ikke relevant
Barn og ungdom over 2 år som veier 10 kg til under 30 kg	20 mg annenhver uke	Ikke relevant

<b>Entesittrelatert artritt</b>		
<b>Alder og kroppsvekt</b>	<b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta legemidlet</b>	<b>Bemerkninger</b>
Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 30 kg eller mer	40 mg annenhver uke	Ikke relevant
Barn og ungdom over 6 år som veier 15 kg til under 30 kg	20 mg annenhver uke	Ikke relevant

<b>Plakkpsoriasis</b>		
<b>Alder og kroppsvekt</b>	<b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta legemidlet</b>	<b>Bemerkninger</b>
Voksne	En startdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av Kromea så lenge som legen har gitt beskjed om.	Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom denne dosen ikke virker godt nok.
Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer	En startdose på 40 mg, etterfulgt av 40 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Ikke relevant
Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg	En startdose på 20 mg, etterfulgt av 20 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.	Ikke relevant

<b>Crohns sykdom</b>		
<b>Alder og kroppsvekt</b>	<b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta legemidlet</b>	<b>Bemerkninger</b>
Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 40 kg eller mer	En startdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.  Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en startdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere.  Deretter er vanlig dosering 40 mg annenhver uke.	Legen din kan øke doseringshyppigheten til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom denne dosen ikke virker godt nok.

Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg	<p>En startdose på 40 mg, etterfulgt av 20 mg to uker senere.</p> <p>Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en startdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.</p> <p>Deretter er vanlig dosering 20 mg annenhver uke.</p>	Legen din kan øke doseringshyppigheten til 20 mg hver uke dersom denne dosen ikke virker godt nok.
--	--	--

<b>Ulcerøs kolitt</b>		
<b>Alder og kroppsvekt</b>	<b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta legemidlet</b>	<b>Bemerkninger</b>
Voksne	<p>En startdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller som to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere.</p> <p>Deretter er vanlig dosering 40 mg annenhver uke.</p>	Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom denne dosen ikke virker godt nok.

<b>Ikke-infeksiøs uveitt</b>		
<b>Alder og kroppsvekt</b>	<b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta legemidlet</b>	<b>Bemerkninger</b>
Voksne	<p>En startdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter én uke etter den første dosen.</p> <p>Du bør fortsette med injeksjoner av Kromeya så lenge som legen har gitt beskjed om det.</p>	Behandling med kortikosteroider eller andre legemidler som påvirker immunsystemet kan fortsette under behandling med Kromeya. Kromeya kan også gis alene.
Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg	20 mg annenhver uke	<p>Legen din kan også forskrive en startdose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.</p> <p>Det er anbefalt at Kromeya gis sammen med metotreksat.</p>
Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer	40 mg annenhver uke	<p>Legen din kan også forskrive en startdose på 80 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.</p> <p>Det er anbefalt at Kromeya gis sammen med metotreksat.</p>

## Metode og administrasjonsmåte

Kromeya administreres (gis) ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

For instruksjoner vedørende injeksjon av Kromeya, se avsnitt 7 «Bruksanvisning».

## Dersom du tar for mye av Kromeya

Dersom du ved et uhell injiserer Kromeya oftere enn du skal, oppsøk legen din eller farmasøyt på apotek og fortell at du har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen for legemidlet, selv om den er tom.

## Dersom du har glemt å ta Kromeya

Dersom du har glemt å ta Kromeya, skal du sette neste dose så snart du husker det. Deretter kan du sette neste dose den dagen det opprinnelig var planlagt, som om du ikke hadde glemt en dose.

## Dersom du avbryter behandling med Kromeya

Beslutningen om å avbryte behandling med Kromeya bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake etter avbrutt behandling.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er milde til moderate. Noen kan imidlertid være alvorlige og kreve behandling. Bivirkninger kan oppstå i opptil 4 måneder etter siste injeksjon med Kromeya.

**Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart** dersom du får følgende tegn på allergisk reaksjon eller hjertesvikt:

- alvorlig utslett, elveblest
- hovent ansikt, hender, føtter,
- puste-, svelgebesvær,
- kortpustethet i forbindelse med anstrengelse eller når man ligger ned, eller hevelse i føttene.

**Gi beskjed til legen så raskt som mulig**, dersom du merker noe av følgende

- tegn og symptomer på infeksjon, som feber, uvelhet, sår, tannproblemer, svie ved vannlating, følelse av svakhet eller tretthet eller hoste,
- symptomer på nerveforstyrrelser, som prikking, nummenhet, dobbeltsyn eller svakhet i armer eller bein,
- tegn på hudkreft, som en kul eller åpent sår som ikke gror,
- tegn og symptomer på blodsykdommer som vedvarende feber, blåmerker, blødninger, blekhet.

Følgende bivirkninger nedenfor er sett med adalimumab:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødme eller kløe),
- luftveisinfeksjon (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, lungebetennelse),
- hodepine,
- smerter i buken (magen),
- kvalme og oppkast,

- utslett,
- muskelsmerter.

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa),
- mageinfeksjon (inkludert gastroenteritt),
- hudinfeksjon (inkludert cellulitt (betennelse med hevelse og ømhet i bindevev) og helvetesild),
- øreinfeksjon,
- munninfeksjon (inkludert tanninfeksjoner og forkjølelsessår),
- infeksjoner i forplantningskanal,
- urinveisinfeksjon,
- soppinfeksjon,
- leddinfeksjoner,
- godartede tumorer,
- hudkreft,
- allergiske reaksjoner (inkludert sesongallergi),
- dehydrering,
- humørsvingninger (inkludert depresjon),
- angst,
- søvnvansker,
- sanseforstyrrelser som kribling, prikking eller nummenhet,
- migrene,
- symptomer på kompresjon av nerverot (inkludert smerter i korsryggen og i beina),
- synsforstyrrelser,
- øyeinfeksjon,
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye,
- svimmelhet (følelse av at rommet spinner rundt),
- følelse av at hjertet slår raskt,
- høyt blodtrykk,
- rødme,
- hevelse som følge av blodansamling (hematom),
- hoste,
- astma,
- kortpustethet,
- mageblødning,
- dyspepsi (forstyrrelser i øvre mage-tarm-kanal, dårlig fordøyelse, oppblåsthet, halsbrann),
- sure oppstøt,
- Sjøgrens syndrom (inkludert tørre øyne og munn),
- kløe,
- kløende utslett,
- blåmerke,
- hudbetennelse (som eksem),
- brekking av fingernegl og tånegl,
- økt svette,
- hårtap,
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis,
- muskelkramper,
- blod i urin,
- nyreproblemer,
- brystsmerter,
- ødem (væskeansamling i kroppen som fører til hevelser i vevet)
- feber,



- reduksjon i blodplater som øker risiko for blødning eller blåmerke,
- svekket tilheling.

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- uvanlige infeksjoner (inkludert tuberkulose og andre infeksjoner) som oppstår ved svekket immunforsvar,
- nevrologiske sykdommer (inkludert hjernehinnebetennelse),
- øyebetennelser,
- bakterieinfeksjoner,
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen),
- kreft, inkludert kreft som påvirker lymfesystemet (lymfom) og melanom (en type hudkreft)
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vanligvis en tilstand som kalles sarkoidose),
- vaskulitt (betennelse i blodårene),
- skjelving,
- nevropati (nerveskade),
- slag,
- hørseltap, øresus,
- følelse av at hjertet slår uregelmessig,
- hjerteproblemer som forårsaker kortpustethet eller hevelse i anker,
- hjerteinfarkt,
- en utposning på veggen av en stor pulsåre, betennelse og blodpropp i en blodåre, blokkade av et blodkar,
- lungesykdom som forårsaker kortpustethet (inkludert betennelse),
- lungeemboli (blodpropp i en blodåre i lungene),
- plevravæske (unormal ansamling av væske i lunge sekken),
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg,
- svelgeproblemer,
- ansiktsødem (hevelse),
- betennelse i galleblæren, gallesteir,
- fettlever (opphopning av fett i leverceller),
- nattesvette,
- arrdannelse,
- unormalt muskeltap,
- systemisk lupus erythematosus (en immunsykdom inkludert betennelser i hud, hjerte, lunge, ledd og andre organer),
- søvnforstyrrelser,
- impotens,
- betennelser.

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- leukemi (kreft som påvirker blod og beinmarg),
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk,
- multipel sklerose,
- nerveforstyrrelser (som betennelse i øyenervene og Guillain-Barré syndrom, en tilstand som kan forårsake muskelsvakheter, unormale sanseinntrykk, prikking i armene og overkroppen),
- hjertet slutter å pumpe,
- lungefibrose (arrdannelse i lungene),
- hull på tarmen (perforasjon),
- hepatitt (leverbetennelse),
- reaktivering av hepatitt B infeksjon,
- autoimmun hepatitt (leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunforsvar),

- betennelse i blodkarene i huden,
- Stevens-Johnson syndrom (livstruende reaksjon med forkjølelleslignende symptomer og blemmelignende utslett),
- ansiktsødem (hevelse) i forbindelse med allergiske reaksjoner,
- erythema multiforme (hudutslett med betennelse),
- lupuslignende syndrom,
- angioødem (lokalisert opphovning av huden)
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødilla utslett).

**Ikke kjent** (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelig data)

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig),
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft),
- leversvikt,
- forverring av en tilstand kalt dermatomyositt (forekommer som hudutslett ledsaget av muskelsvakhet).

Noen bivirkninger som er observert med adalimumab har ikke symptomer og kan bare vises gjennom blodprøver. Disse er:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer,
- lave blodverdier for røde blodlegemer,
- forhøyede lipider i blod,
- forhøyede leverenzymer.

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- høye blodverdier for hvite blodlegemer,
- lave blodverdier for blodplater,
- forhøyet urinsyre i blod,
- unormale blodverdier for natrium,
- lave blodverdier for kalsium,
- lave blodverdier for fosfat,
- høyt blodsukker,
- høye blodverdier for laktatdehydrogenase,
- tilstedeværelse av autoantistoffer i blod,
- lavt kaliumnivå i blodet.

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve).

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og blodplater.

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

**5. Hvordan du oppbevarer Kromeya**

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten/esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.

Den ferdigfylte sprøyten oppbevares i ytterpakningen for å beskytte mot lys.

Alternativ oppbevaring:

Ved behov (for eksempel når du er på reise), kan en Kromea ferdigfylt sprøyte oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) for en periode på maksimum 14 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur **må den ferdigfylte sprøyten brukes innen 14 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet senere.

Du bør notere datoen når sprøyten først tas ut fra kjøleskapet, og datoen for når den burde bli kastet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Kromea

- Virkestoffet er adalimumab. Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 40 mg adalimumab i 0,8 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, mannitol, natriumklorid, sitronsyremonohydrat, natriumsitrat, polysorbat 80, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

### Hvordan Kromea ser ut og innholdet i pakningen

Kromea 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning (til injeksjon) i ferdigfylt sprøyte er tilgjengelig som steril, klar og fargeløs 0,8 ml oppløsning med 40 mg adalimumab.

Kromea ferdigfylt sprøyte er en glasssprøyte med kanylebeskyttelse og fingergrep. Hver pakning inneholder 2 eller 6 ferdigfylte sprøyter, og 2 eller 6 injeksjonstørk.

Kromea er tilgjengelig som hetteglass, ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

## **Tilvirker**

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstraße 36  
8055 Graz  
Østerrike

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

## **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

## **Bruksanvisning**

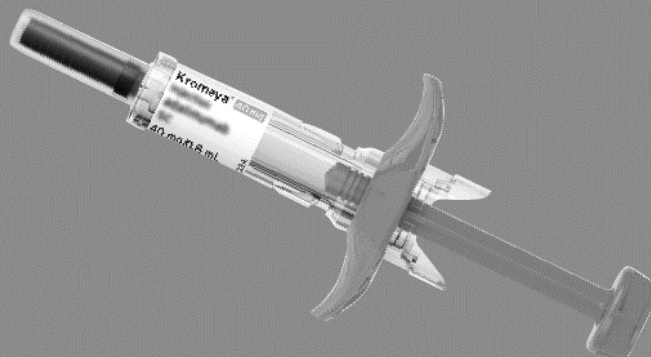
Forsikre deg om at du har lest, forstått og følger denne bruksanvisningen før du setter en injeksjon med Kromeya. Helsepersonell vil vise deg hvordan du tilbereder en injeksjon og hvordan du skal sette en injeksjon med Kromeya ferdigfylte sprøyte før første gangs bruk. Spør helsepersonell dersom du har spørsmål.

Utgått markedsføringstillatelse

## Bruksanvisning

### Kromeya® 40 mg

ferdigfylt sprøyte (adalimumab) til engangsbruk til bruk under huden (subkutan injeksjon)



**Merk: Bildene er kun til illustrasjon**

**Les hele bruksanvisningen før du bruker Kromeya ferdigfylte sprøyte.**

### Viktig informasjon

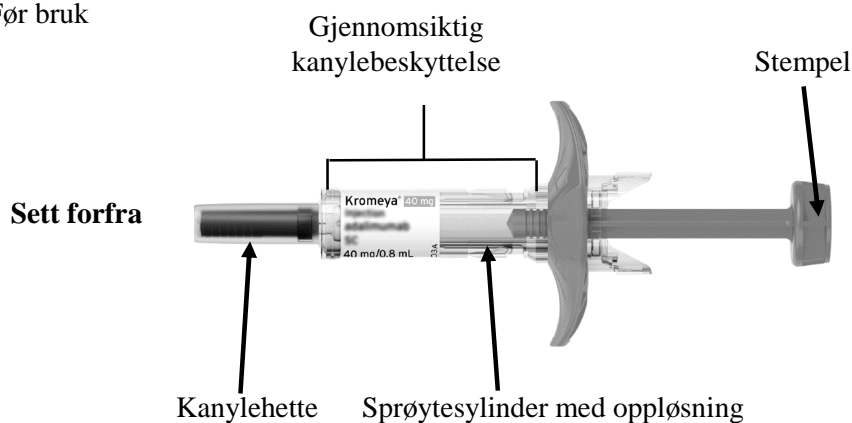
- Kromeya ferdigfylte sprøyte skal kun brukes dersom du har fått tilstrekkelig opplæring i korrekt bruk av helsepersonell.
- Kromeya ferdigfylte sprøyte er kun til engangsbruk.
- Kromeya ferdigfylte sprøyte har en gjennomsiktig kanylebeskyttelse som dekker kanylen etter at injeksjonen er utført.
- Barn under 12 år skal ikke sette injeksjonen selv. Injeksjonen skal settes av en voksen som har fått tilstrekkelig opplæring.
- Kromeya ferdigfylte sprøyte og beholder for skjærende/stikkende avfall skal oppbevares utilgjengelig for barn.
- Skal ikke ristes. Risting kan skade sprøyten og legemidlet.
- Kromeya ferdigfylte sprøyte skal ikke brukes dersom oppløsningen er uklar eller misfarget eller inneholder partikler eller flak. Oppløsningen skal være klar og fargeløs.
- Den gjennomsiktige kanylebeskyttelsen skal ikke aktiveres før injeksjonen settes.
- Fingrene skal ikke puttes inn i åpningen på den gjennomsiktige kanylebeskyttelsen.
- Kromeya ferdigfylt sprøyte skal ikke brukes dersom oppløsningen har vært frosset eller har vært oppbevart i direkte sollys.
- Kromeya ferdigfylte sprøyte skal ikke brukes dersom den har falt i gulvet eller har knust, siden sprøyten kan være ødelagt selv om den ikke har synlige skader. Ta da heller i bruk en ny sprøyte.

### Oppbevaringsinformasjon

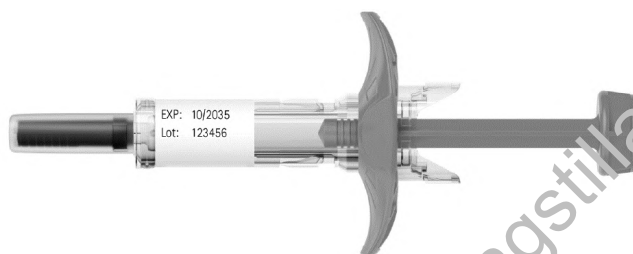
- Den ferdigfylte sprøyten oppbevares i ytterpakningen for å beskytte mot lys.
- Den ferdigfylte sprøyten oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).
- Ved behov (for eksempel når du er på reise) kan en ferdigfylt sprøyte oppbevares ved romtemperatur i opptil 14 dager.

## Kromeya ferdigfylte sprøyte

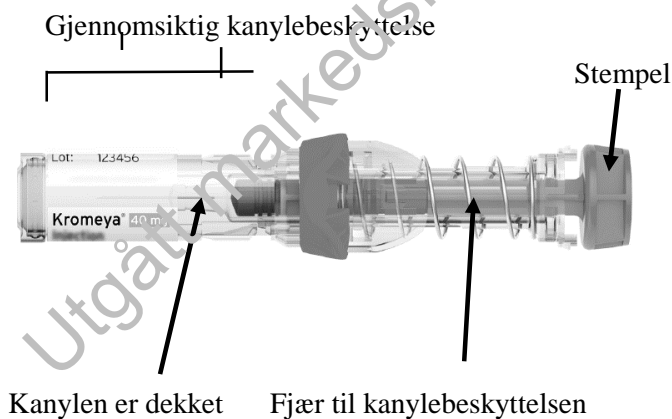
Før bruk



Sett bakfra



Etter bruk



### Trinn 1

### Forbered injeksjon

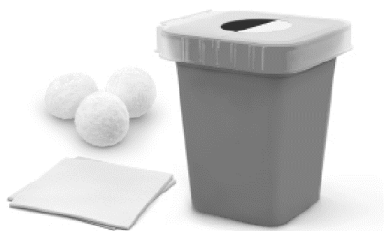
Hver pakning med Kromeya ferdigfylte sprøyte inneholder 2 eller 6 ferdigfylte sprøyter.

**1.1** Klargjør en ren, plan arbeidsflate, f.eks. et bord eller benkeplate, i et godt opplyst område.

**1.2** Utstyr du trenger (figur A):

- 1 injeksjonstørk (inkludert i pakningen)
- 1 kompress eller bomullsdott
- 1 beholder for skjærende/stikkende avfall.

Åpne beholderen for skjærende/stikkende avfall så den er klar til bruk.

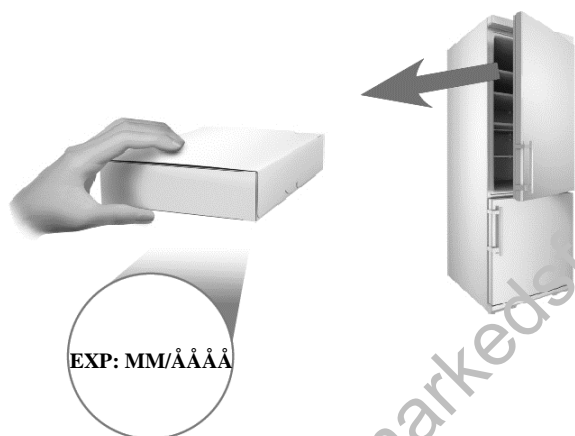


Figur A

1.3 Ta esken med sprøyten ut av kjøleskapet (Figur B).

1.4 Kontroller utløpsdatoen på siden av esken (Figur B).

**Advarsel: Ikke bruk sprøyten etter angitt utløpsdato.**



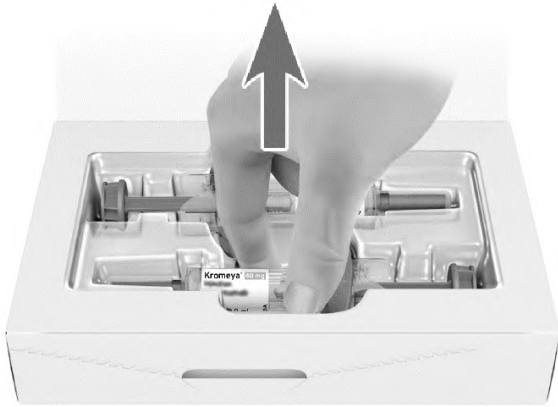
Figur B

1.5 **Utvis forsiktighet: Ikke løft sprøyten opp ved å holde i stempelet eller kanyleheten.** Det kan skade sprøyten eller aktivere kanylebeskyttelsen.

Ta sprøyten ut av originalpakningen:

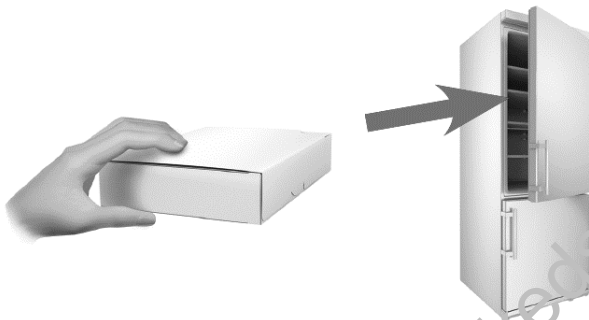
- plasser to fingre midt på den gjennomsiktige kanylebeskyttelsen
- løft sprøyten rett opp og ut av pakningen (Figur C).

Legg den på en ren overflate.



Figur C

**1.6** La gjenværendesprøyte(r) ligge i originalpakningen og legg esken tilbake i kjøleskapet (Figur D). Se Oppbevaringsinformasjon vedrørende oppbevaring av ubrukt(e) sprøyte(r).



Figur D

**1.7** Oppbevar sprøyten i romtemperatur i 30 minutter før injeksjonen, slik at oppløsningen når romtemperatur. Injeksjon av kjølig legemiddel kan være smertefullt (Figur E).



Figur E

**Advarsel: Ikke** bruk varmekilder slik som mikrobølgeovn, varmt vann eller direkte sollys for å varme opp sprøyten.

**Advarsel: Ikke** fjern kanyleheten på sprøyten under oppbevaringen i romtemperatur.



## Trinn 2

## Vask hendene

2.1 Vask hendene dine med såpe og vann (Figur F) og tørk dem.

**Advarsel:** Bruk av hansker kan ikke erstatte behovet for håndvask.



Figur F

## Trinn 3

## Kontroller den ferdigfylte sprøyten

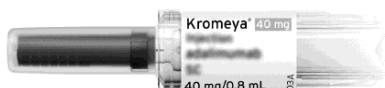
3.1 Kontroller den ferdigfylte sprøyten og påse at:

- Sprøyten, den gjennomsiktige kanylebeskyttelsen og kanylehetten ikke er sprukket eller skadet (Figur G).



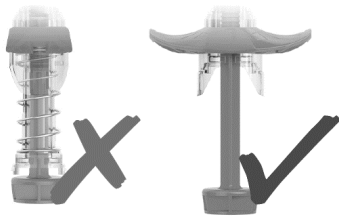
Figur G

- Kanylehetten er godt festet (Figur H).



Figur H

- Kanylebeskyttelsen ikke er utløst (Figur I).



Figur I

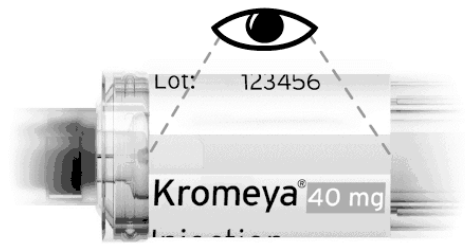
**Advarsel: Ikke** bruk sprøyten ved tegn på skade.

Dersom den er skadet, kast den i beholderen for skjærende/stikkende avfall og kontakt helsepersonell eller apotek.

### 3.2 Kontroller oppløsningen og påse at:

- Oppløsningen er klar, fargeløs og uten partikler (Figur J).

**Advarsel: Ikke** bruk sprøyten dersom oppløsningen inneholder partikler, er blakket, misfarget eller inneholder flak.



Figur J

### 3.3 Kontroller etiketten og påse at:

- Navnet på sprøyten er Kromeya (Figur K).
- Utløpsdatoen ikke er passert (Figur K).



*Figur K*

**Advarsel:** Bruk **ikke** sprøyten dersom:

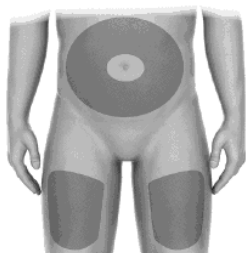
- Navnet på sprøyten ikke er Kromeya.
- Utløpsdatoen er passert.

Dersom dette er tilfelle, kast den i beholderen for skjærende/stikkende avfall og kontakt helsepersonell eller apotek.

**Trinn 4 Velg injeksjonssted**

**4.1** Velg et injeksjonssted (Figur L):

- Øverst på lårene.
- Magen (injiser minst 5 cm fra navlen).



*Figur L*

**4.2** Varier injeksjonssted (minst 2,5 cm fra forrige injeksjonssted) hver gang for å redusere rødhet, irritasjon eller andre hudproblemer.

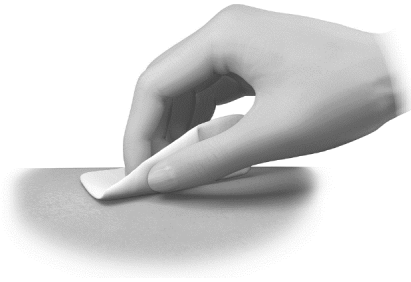
**Advarsel: Ikke** injiser på hud som er sår (øm), rødlig eller hard, på blåmerker, arr eller strekkmerker.

**Advarsel:** Dersom du har psoriasis, **ikke** injiser på hud som er skadet, rødlig eller tykk, på hevelser eller områder med flassende hud.

**Trinn 5 Rens injeksjonsstedet**

**5.1** Vask huden på det valgte injeksjonsstedet med et injeksjonstørk (Figur M)

**Advarsel: Ikke** blås på eller berør injeksjonsstedet etter vasking.



Figur M

## Trinn 6 Sett injeksjonen

### 6.1 Ta av kanylehetten

- Hold sprøyten i den gjennomsiktige kanylebeskyttelsen.
- Hold sprøyten i opprett posisjon og dra kanylehetten rett av sprøyten (Figur N).



Figur N

Noen dråper med oppløsning kan komme ut av kanylespissen.

- Kast kanylehetten

**Advarsel: Ikke** berør kanylen.

### 6.2 Klyp sammen huden

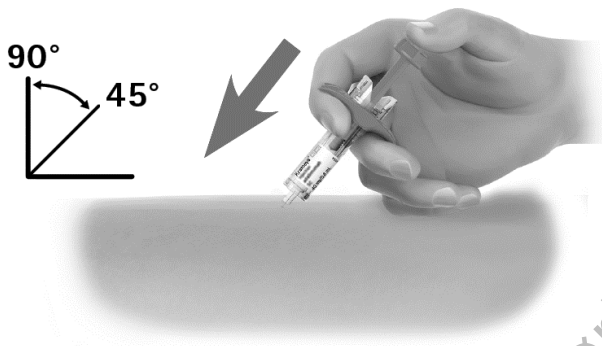
- Hold sprøyten som en blyant.
- Klyp forsiktig sammen huden med den andre hånden uten å klemme, for å unngå å sette injeksjonen i en muskel (Figur O).



Figur O

### 6.3 Innstikk av kanyle

- Hold sprøyten i 45-90 graders vinkel mot injeksjonsstedet. Stikk hele kanylen inn i huden med en rask, kortvarig bevegelse (Figur P).

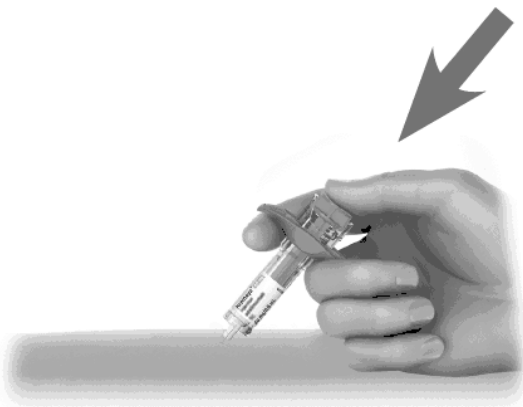


Figur P

- Etter at kanylen er stukket helt inn i huden, kan du slippe taket i hudfolden.

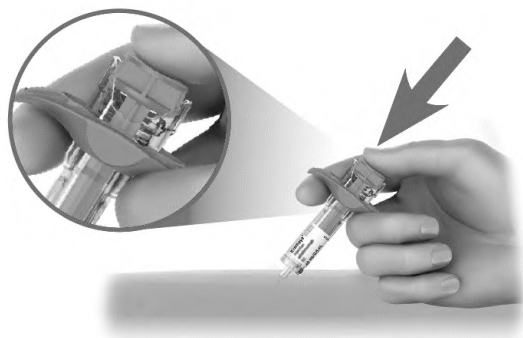
### 6.4 Injiser

- Bruk tommelen til å presse stempelet forsiktig helt inn (Figur Q).



Figur Q

- Trykk stempelet helt inn for å påse at en full dose er injisert (Figur R).
- Hold sprøyten fast i samme vinkel uten å bevege på den (Figur R).

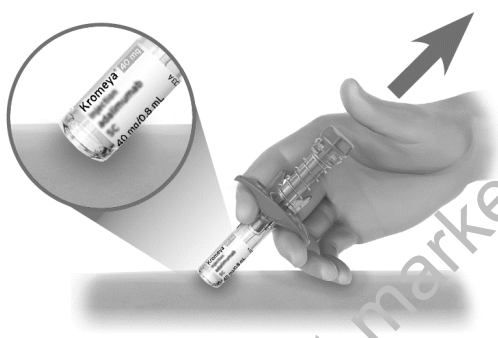


Figur R

**Ikke** fjern kanylen fra huden når stempelet er trykket helt inn.

Løft tommelen forsiktig opp fra sprøtestempelet.

Dette vil aktivere kanylen som vil trekke seg tilbake og inn i kanylebeskyttelsen, som vil dekke hele kanylen (Figur S).



Figur S

**Advarsel:** Kontakt helsepersonell eller apotek dersom:

- Du ikke injiserte en full dose eller
- Den gjennomsiktige kanylebeskyttelsen ikke ble aktivert etter injeksjonen.

**Advarsel: Ikke** bruk sprøyten om igjen dersom bare deler av dosen blir injisert.

**Ikke** sett beskyttelseshetten tilbake på kanylen, da dette kan føre til stikkskade.

**6.5** Hvis det er blod eller væske på injeksjonsstedet, trykk en kompress eller bomullsdott mot huden (Figur T).



Figur T

## Trinn 7      Kast sprøyten

7.1 Etter bruk, kastes den brukte sprøyten i en beholder for skjærende/stikkende avfall (Figur U).



Figur U

**Advarsel:** Beholder for skjærende/stikkende avfall oppbevares utilgjengelig for barn.

**Advarsel: Ikke** kast beholderen med skjærende/stikkende avfall i ditt vanlige husholdningsavfall.

Hvis du ikke har en beholder for skjærende/stikkende avfall, kan du bruke følgende husholdningsbeholdere hvis de:

- Er laget av kraftig plast;
- Kan lukkes med et tett lokk som ikke kan punkteres, og hindrer at skarpe gjenstander kan stikke ut,
- Er opprett og stabil under bruk,
- Er lekkasjesikker og
- Er tilstrekkelig merket for å advare om innhold av skjærende/stikkende avfall.

7.2 Følg lokale retningslinjer for hvordan du skal kaste en full beholder for skjærende/stikkende avfall.

**Ikke** resirkuler beholderen for skjærende/stikkende avfall.

## Trinn 8

## Registrer injeksjonen

**8.1** For å hjelpe deg å huske når og hvor du skal sette neste injeksjon, bør du registrere datoer og injeksjonssteder for dine injeksjoner (Figur V).



*Figur V*

Utgått markedsføringstillatelse



## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Kromeya 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn adalimumab**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

#### **Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen vil også gi deg et pasientkort som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før du får Kromeya og under behandling med Kromeya. Ha dette pasientkortet på deg under behandlingen, og i inntil 4 måneder etter din (eller ditt barns) siste injeksjon med Kromeya.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Kromeya er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Kromeya
3. Hvordan du bruker Kromeya
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kromeya
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Kromeya er og hva det brukes mot**

Kromeya inneholder virkestoffet adalimumab, som er et legemiddel som virker på kroppens immunforsvar.

Kromeya brukes til å behandle følgende betennelsessykdommer:

- revmatoid artritt
- polyartikulær juvenil idiopatisk artritt
- entesittrelatert artritt
- Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)
- aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt
- psoriasisartritt
- psoriasis
- Crohns sykdom
- ulcerøs kolitt
- ikke-infeksiøs uveitt

Virkestoffet i Kromeya, adalimumab, er et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som fester seg til et spesifikt mål i kroppen.

Målet til adalimumab er et annet protein som kalles tumornekrosefaktor (TNF $\alpha$ ), som er til stede i immunforsvaret. Ved betennelsessykdommene ovenfor foreligger det i økte nivåer. Ved å binde seg til TNF $\alpha$ , blokkerer Kromea dets funksjon og reduserer betennelse ved disse tilstandene.

### Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Kromea brukes til å behandle revmatoid artritt hos voksne. Hvis du har moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt, kan det hende du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Kromea for å behandle din revmatoide artritt.

Kromea kan også brukes til å behandle alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt uten tidligere behandling med metotreksat.

Kromea kan bremse skadevirkninger av sykdommen på bindevev og ben i leddene og kan forbedre din fysiske funksjon.

Vanligvis brukes Kromea sammen med metotreksat. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet kan Kromea gis alene.

### Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt er betennelsessykdommer i leddene som vanligvis først opptrer i barndommen.

Kromea brukes til å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos barn og ungdom fra 2 til 17 år og entesittrelatert artritt hos barn og ungdom fra 6 til 17 år. Det kan hende pasienter først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil pasienter få Kromea for å behandle sin polyartikulære juvenile idiopatiske artritt eller entesittrelatert artritt.

### Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt er betennelsessykdommer i ryggsøylen.

Kromea brukes til å behandle disse tilstandene hos voksne. Hvis du har Bekhterevs sykdom eller aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, vil du først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Kromea for å redusere sykdomstegn og symptomer på sykdommen din.

### Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene assosiert med psoriasis.

Kromea brukes til å behandle psoriasisartritt hos voksne. Kromea kan bremse skadevirkninger av sykdommen på brusk og bein i leddene og kan forbedre fysisk funksjon.

### Plakkpsoriasis hos voksne og barn

Plakkpsoriasis er en betennelsessykdom i huden som gir røde, flassende, tørre flekker på huden dekket med sølvfarget, skjellaktig hud. Plakkpsoriasis kan også påvirke neglene, føre til smuldring, fortykkelse og at neglene løsner fra neglesengen, som kan være smertefullt. Psoriasis antas å være forårsaket av problemer med kroppens immunsystem, som fører til økt produksjon av hudceller.

Kromeya brukes til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne. Kromeya brukes til behandling av alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 4 til 17 år, hvor legemidler til bruk på huden og behandling med UV-lys ikke har virket godt nok eller ikke er egnet.

### Crohns sykdom hos voksne og barn

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i tarmen.

Kromeya brukes til å behandle Crohns sykdom hos voksne og barn fra 6 til 17 år. Hvis du har Crohns sykdom vil du først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok vil du få Kromeya for å redusere sykdomstegn og symptomer på din Crohns sykdom.

### Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tarmen.

Kromeya brukes til å behandle ulcerøs kolitt hos voksne. Hvis du har ulcerøs kolitt vil du først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil du få Kromeya for å redusere sykdomstegn og symptomer på sykdommen din.

### Ikke-infeksiøs uveitt hos voksne og barn

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet.

Denne betennelsen fører til nedsatt syn og/eller tilstedeværelse av flytende legemer i øyet (svarte prikker eller ujevne linjer som beveger seg over synsfeltet). Kromeya virker ved å redusere denne betennelsen.

Kromeya brukes til å behandle:

- voksne med ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker bakre del av øyet
- barn fra 2 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker fremre del av øyet (regnbuehinnebetennelse).

## **2. Hva du må vite før du bruker Kromeya**

### **Bruk ikke Kromeya**

- dersom du er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en alvorlig infeksjon, inkludert tuberkulose, blodforgiftning (sepsis) eller andre opportunistiske infeksjoner (uvanlige infeksjoner forbundet med nedsatt immunforsvar). Det er viktig at du informerer legen om du har symptomer på infeksjon, som for eksempel feber, sår, tretthet, problemer med tennene (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).
- dersom du har moderat til alvorlig hjertesvikt. Det er viktig at du forteller legen hvis du har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med legen din eller apotek før Kromeya brukes.

### Allergisk reaksjon

- Dersom du får allergiske reaksjoner med symptomer som tetthet, piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å injisere Kromeya, men kontakte lege umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.

### Infeksjon

- Dersom du har en infeksjon, inkludert langvarig eller lokalisert infeksjon (f.eks. leggsår), må du snakke med lege før du begynner å bruke Kromeya. Kontakt lege, hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Kromeya. Denne risikoen kan være større hvis lungefunksjonen din er nedsatt. Disse infeksjonene kan være mer alvorlige og inkluderer tuberkulose, infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterier, eller andre uvanlige infeksjoner forårsaket av mikroorganismer og blodforgiftning (sepsis). I sjeldne tilfeller kan disse infeksjonene være livstruende. Det er viktig å informere lege om eventuelle symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen med Kromeya midlertidig.

### Tuberkulose

- Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med adalimumab, vil legen undersøke om du har tegn eller symptomer på tuberkulose før Kromeya-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk evaluering som vil inkludere din sykdomshistorie og screeningtester (f.eks. røntgen bilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene av disse bør registreres i pasientkortet ditt. Det er svært viktig at du informerer lege dersom du noensinne har hatt tuberkulose, eller dersom du har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om du har fått forebyggende behandling mot tuberkulose. Dersom symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, sløvhets, tett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen, må du umiddelbart informere lege om dette.

### Reiserelatert/tilbakevendende infeksjon

- Informer lege dersom du har vært bosatt eller har reist i områder hvor soppinfeksjoner som histoplasmose, koksidomykose eller blastomykose er vanlige.
- Informer lege dersom du tidligere har hatt gjentatte infeksjoner eller andre tilstander som øker faren for infeksjoner.

### Hepatitt B-virus

- Informer lege dersom du er bærer av hepatitt B-virus (HBV), dersom du har aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror du kan være utsatt for å få HBV. Legen vil teste deg for HBV. Adalimumab kan reaktivere HBV-infeksjon hos personer som er bærere av dette viruset. I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis du tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV-infeksjon være livstruende.

### Alder over 65 år

- Hvis du er over 65 år kan du være mer mottagelig for infeksjoner mens du blir behandlet med Kromeya. Du og legen bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjon mens du blir

behandlet med Kromea. Det er viktig at du informerer legen dersom du får symptomer på infeksjoner, for f.eks. feber, sår, tretthet eller tannproblemer.

### Operasjon eller tannbehandling

- Dersom du skal opereres eller skal til tannbehandling, skal du si fra til legen din at du bruker Kromea. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen med Kromea midlertidig.

### Demyeliniserende sykdom

- Dersom du har eller utvikler en demyeliniserende sykdom (en sykdom som påvirker det isolerende laget rundt nervene, slik som multipel sklerose), vil legen avgjøre om du kan bruke eller fortsette å bruke Kromea. Informer lege umiddelbart dersom du får symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller bein eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.

### Vaksine

- Enkelte vaksiner inneholder levende, men svekkede former av sykdomsfremkallende bakterier eller virus. Disse vaksinene bør ikke tas under behandling med Kromea, da de kan forårsake infeksjoner. Rådfør deg med lege før du får vaksiner. Det anbefales at barn, hvis mulig, får alle planlagte vaksinasjoner i henhold til alderen sin før oppstart av behandling med Kromea. Hvis du blir behandlet med Kromea mens du er gravid, kan spedbarnet ha større risiko for å få en infeksjon inntil fem måneder etter siste dose som du mottok under graviditeten. Det er viktig at du informerer spedbarnets leger og annet helsepersonell at du brukte Kromea under graviditeten, slik at de kan vurdere når spedbarnet burde vaksineres.

### Hjertesvikt

- Det er viktig å informere lege dersom du har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom. Dersom du har lett hjertesvikt og behandles med Kromea, skal hjertestatusen din overvåkes nøye av legen. Hvis du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (f.eks. tungpustethet eller hovne føtter), skal du kontakte lege umiddelbart.

### Feber, blåmerker, blødning eller blekhet

- Hos visse pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok blodceller som forhindrer infeksjoner eller stopper blødninger. Kontakt lege umiddelbart dersom du får feber som ikke forsvinner, eller får blåmerker, blør svært lett eller ser svært blek ut. Legen kan bestemme at behandlingen må avbrytes.

### Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og voksne som får adalimumab eller andre TNF $\alpha$ -blokkere. Personer med mer alvorlig revmatoid artritt som har hatt sykdommen i lang tid kan ha høyere risiko enn gjennomsnittet for å få lymfom og leukemi (krefttyper som angriper blodceller og beinmarg). Hvis du tar Kromea, kan risikoen for å få lymfom, leukemi eller andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller er det observert en spesiell og alvorlig type lymfom hos pasienter som bruker adalimumab. Noen av disse pasientene ble også behandlet med legemidlene azatioprin eller merkaptopurin. Informer lege dersom du tar azatioprin eller merkaptopurin sammen med Kromea.

- I tillegg er tilfeller av ikke-melanom hudkreft sett hos pasienter som får adalimumab. Informer lege hvis nye områder med skadet hud viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende merker eller områder med skader forandrer seg.
- Andre krefttyper enn lymfomer er sett hos pasienter med en bestemt type lungesykdom kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og som fikk behandling med andre TNF $\alpha$ -blokkere. Dersom du har KOLS, eller er storryker, skal du rådføre deg med lege om behandling med en TNF $\alpha$ -blokker passer for deg.
- I sjeldne tilfeller kan behandling med Kromea føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

### **Barn og ungdom**

- Vaksinasjoner: hvis mulig, bør barnet ditt være oppdatert i henhold til alle vaksinasjoner før Kromea brukes.
- Ikke gi Kromea til barn med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt under alderen 2 år.
- Ikke bruk 40 mg ferdigfylt sprøyte eller 40 mg ferdigfylt penn dersom andre doseringer enn 40 mg er anbefalt.

### **Andre legemidler og Kromea**

Fortell legen din eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Kromea kan tas sammen med metotreksat eller visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske midler (sulfasalasin, hydroksyklorokin, leflunomid samt gullpreparater til injeksjon), kortikosteroider eller smertestillende midler, deriblant ikke-steroider antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Du må ikke ta Kromea sammen med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept på grunn av økt risiko for alvorlig infeksjon. Kombinasjonen av adalimumab inkludert andre TNF-antagonister sammen med anakinra eller abatacept er ikke anbefalt pga. mulig økt risiko for infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner eller andre potensielle legemiddelinteraksjoner. Hvis du har spørsmål, kontakt lege.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør unngå å bli gravid og bruke sikker prevensjon mens du bruker Kromea og i minst 5 måneder etter siste injeksjon med Kromea. Du bør oppsøke lege dersom du blir gravid.

Kromea bør kun brukes under graviditet dersom det er nødvendig.

I henhold til en studie på gravide var det ingen større risiko for fosterskader når moren hadde fått adalimumab under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått adalimumab.

Kromea kan brukes under amming.

Dersom du bruker Kromeya under graviditet, kan spedbarnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon. Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet ditt og annet helsepersonell om din bruk av Kromeya under graviditeten før spedbarnet vaksineres (for mer informasjon, se avsnittet om vaksiner).

### Kjøring og bruk av maskiner

Kromeya kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet (vertigo) og synsforstyrrelse kan oppstå etter injeksjon av Kromeya.

### Kromeya inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 0,8 ml dose, og er så godt som «natriumfritt».

## 3. Hvordan du bruker Kromeya

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Kromeya injiseres under huden (subkutan bruk). Pasienter som behøver en lavere dose enn 40 mg skal bruke legemiddelformen Kromeya 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass.

Anbefalt dose med Kromeya for hver av de godkjente indikasjonene, er vist i følgende tabell.

<b>Revmatoid artritt, psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom eller aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt</b>		
<b>Alder og kroppsvekt</b>	<b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta legemidlet</b>	<b>Bemerkninger</b>
Voksne	40 mg annenhver uke	Ved revmatoid artritt fortsetter behandlingen med metotreksat mens du bruker Kromeya. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet, kan Kromeya gis alene.  Hvis du har revmatoid artritt og ikke får behandling med metotreksat mens du behandles med Kromeya, kan legen din bestemme å gi deg 40 mg Kromeya hver uke eller 80 mg annenhver uke.

<b>Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt</b>		
<b>Alder og kroppsvekt</b>	<b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta legemidlet</b>	<b>Bemerkninger</b>
Barn, ungdom og voksne over 2 år som veier 30 kg eller mer	40 mg annenhver uke	Ikke relevant
Barn og ungdom over 2 år som veier 10 kg til under 30 kg	20 mg annenhver uke	Ikke relevant

<b>Entesittrelatert artritt</b>		
<b>Alder og kroppsvekt</b>	<b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta legemidlet</b>	<b>Bemerkninger</b>
Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 30 kg eller mer	40 mg annenhver uke	Ikke relevant
Barn og ungdom over 6 år som veier 15 kg til under 30 kg	20 mg annenhver uke	Ikke relevant

<b>Plakkpsoriasis</b>		
<b>Alder og kroppsvekt</b>	<b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta legemidlet</b>	<b>Bemerkninger</b>
Voksne	En startdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av Kromea så lenge som legen har gitt beskjed om.	Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom denne dosen ikke virker godt nok.
Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer	En startdose på 40 mg, etterfulgt av 40 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Ikke relevant
Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg	En startdose på 20 mg, etterfulgt av 20 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.	Ikke relevant

<b>Crohns sykdom</b>		
<b>Alder og kroppsvekt</b>	<b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta legemidlet</b>	<b>Bemerkninger</b>
Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 40 kg eller mer	En startdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.  Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en startdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere.  Deretter er vanlig dosering 40 mg annenhver uke.	Legen din kan øke doseringshyppigheten til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom denne dosen ikke virker godt nok.



Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg	<p>En startdose på 40 mg, etterfulgt av 20 mg to uker senere.</p> <p>Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en startdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.</p> <p>Deretter er vanlig dosering 20 mg annenhver uke.</p>	Legen din kan øke doseringshyppigheten til 20 mg hver uke dersom denne dosen ikke virker godt nok.
--	--	--

<b>Ulcerøs kolitt</b>		
<b>Alder og kroppsvekt</b>	<b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta legemidlet</b>	<b>Bemerkninger</b>
Voksne	<p>En startdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller som to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere.</p> <p>Deretter er vanlig dosering 40 mg annenhver uke.</p>	Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom denne dosen ikke virker godt nok.

<b>Ikke-infeksiøs uveitt</b>		
<b>Alder og kroppsvekt</b>	<b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta legemidlet</b>	<b>Bemerkninger</b>
Voksne	<p>En startdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter én uke etter den første dosen.</p> <p>Du bør fortsette med injeksjoner av Kromeya så lenge som legen har gitt beskjed om det.</p>	Behandling med kortikosteroider eller andre legemidler som påvirker immunsystemet kan fortsette under behandling med Kromeya. Kromeya kan også gis alene.
Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg	20 mg annenhver uke	<p>Legen din kan også forskrive en startdose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.</p> <p>Det er anbefalt at Kromeya gis sammen med metotreksat.</p>
Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer	40 mg annenhver uke	<p>Legen din kan også forskrive en startdose på 80 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.</p> <p>Det er anbefalt at Kromeya gis sammen med metotreksat.</p>

## Metode og administrasjonsmåte

Kromeya administreres (gis) ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

For instruksjoner vedørende injeksjon av Kromeya, se avsnitt 7 «Bruksanvisning».

## Dersom du tar for mye av Kromeya

Dersom du ved et uhell injiserer Kromeya oftere enn du skal, oppsøk legen din eller farmasøyt på apotek og fortell at du har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen for legemidlet, selv om den er tom.

## Dersom du har glemt å ta Kromeya

Dersom du har glemt å ta Kromeya, skal du sette neste dose så snart du husker det. Deretter kan du sette neste dose den dagen det opprinnelig var planlagt, som om du ikke hadde glemt en dose.

## Dersom du avbryter behandling med Kromeya

Beslutningen om å avbryte behandling med Kromeya bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake etter avbrutt behandling.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er milde til moderate. Noen kan imidlertid være alvorlige og kreve behandling. Bivirkninger kan oppstå i opptil 4 måneder etter siste injeksjon med Kromeya.

**Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart** dersom du får følgende tegn på allergisk reaksjon eller hjertesvikt:

- alvorlig utslett, elveblest
- hovent ansikt, hender, føtter,
- puste-, svelgebesvær,
- kortpustethet i forbindelse med anstrengelse eller når man ligger ned, eller hevelse i føttene.

**Gi beskjed til legen så raskt som mulig**, dersom du merker noe av følgende

- tegn og symptomer på infeksjon, som feber, uvelhet, sår, tannproblemer, svie ved vannlating, følelse av svakhet eller tretthet eller hoste,
- symptomer på nerveforstyrrelser, som prikking, nummenhet, dobbeltsyn eller svakhet i armer eller bein,
- tegn på hudkreft, som en kul eller åpent sår som ikke gror,
- tegn og symptomer på blodsykdommer som vedvarende feber, blåmerker, blødninger, blekhet.

Følgende bivirkninger nedenfor er sett med adalimumab:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødme eller kløe),
- luftveisinfeksjon (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, lungebetennelse),
- hodepine,
- smerter i buken (magen),
- kvalme og oppkast,

- utslett,
- muskelsmerter.

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa),
- mageinfeksjon (inkludert gastroenteritt),
- hudinfeksjon (inkludert cellulitt (betennelse med hevelse og ømhet i bindevev) og helvetesild),
- øreinfeksjon,
- munninfeksjon (inkludert tanninfeksjoner og forkjølelsessår),
- infeksjoner i forplantningskanal,
- urinveisinfeksjon,
- soppinfeksjon,
- leddinfeksjoner,
- godartede tumorer,
- hudkreft,
- allergiske reaksjoner (inkludert sesongallergi),
- dehydrering,
- humørsvingninger (inkludert depresjon),
- angst,
- søvnvansker,
- sanseforstyrrelser som kribling, prikking eller nummenhet,
- migrene,
- symptomer på kompresjon av nerverot (inkludert smerter i korsryggen og i beina),
- synsforstyrrelser,
- øyeinfeksjon,
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye,
- svimmelhet (følelse av at rommet spinner rundt),
- følelse av at hjertet slår raskt,
- høyt blodtrykk,
- rødme,
- hevelse som følge av blodansamling (hematom),
- hoste,
- astma,
- kortpustethet,
- mageblødning,
- dyspepsi (forstyrrelser i øvre mage-tarm-kanal, dårlig fordøyelse, oppblåsthet, halsbrann),
- sure oppstøt,
- Sjøgrens syndrom (inkludert tørre øyne og munn),
- kløe,
- kløende utslett,
- blåmerke,
- hudbetennelse (som eksem),
- brekking av fingernegl og tånegl,
- økt svette,
- hårtap,
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis,
- muskelkramper,
- blod i urin,
- nyreproblemer,
- brystsmerter,
- ødem (væskeansamling i kroppen som fører til hevelser i vevet)
- feber,

- reduksjon i blodplater som øker risiko for blødning eller blåmerke,
- svekket tilheling.

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- uvanlige infeksjoner (inkludert tuberkulose og andre infeksjoner) som oppstår ved svekket immunforsvar,
- nevrologiske sykdommer (inkludert hjernehinnebetennelse),
- øyebetennelser,
- bakterieinfeksjoner,
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen),
- kreft, inkludert kreft som påvirker lymfesystemet (lymfom) og melanom (en type hudkreft)
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vanligvis en tilstand som kalles sarkoidose),
- vaskulitt (betennelse i blodårene),
- skjelving,
- nevropati (nerveskade),
- slag,
- hørseltap, øresus,
- følelse av at hjertet slår uregelmessig,
- hjerteproblemer som forårsaker kortpustethet eller hevelse i anker,
- hjerteinfarkt,
- en utposning på veggen av en stor pulsåre, betennelse og blodpropp i en blodåre, blokkade av et blodkar,
- lungesykdom som forårsaker kortpustethet (inkluder betennelse),
- lungeemboli (blodpropp i en blodåre i lungene),
- plevravæske (unormal ansamling av væske i lunge sekken),
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg,
- svelgeproblemer,
- ansiktsødem (hevelse),
- betennelse i galleblæren, gallesteir,
- fettlever (opphopning av fett i leverceller),
- nattesvette,
- arrdannelse,
- unormalt muskeltap,
- systemisk lupus erythematosus (en immunsykdom inkludert betennelser i hud, hjerte, lunge, ledd og andre organer),
- søvnforstyrrelser,
- impotens,
- betennelser.

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- leukemi (kreft som påvirker blod og beinmarg),
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk,
- multipel sklerose,
- nerveforstyrrelser (som betennelse i øyenervene og Guillain-Barré syndrom, en tilstand som kan forårsake muskelsvakheter, unormale sanseinntrykk, prikking i armene og overkroppen),
- hjertet slutter å pumpe,
- lungefibrose (arrdannelse i lungene),
- hull på tarmen (perforasjon),
- hepatitt (leverbetennelse),
- reaktivering av hepatitt B infeksjon,
- autoimmun hepatitt (leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunforsvar),

- betennelse i blodkarene i huden,
- Stevens-Johnson syndrom (livstruende reaksjon med forkjølelleslignende symptomer og blemmelignende utslett),
- ansiktsødem (hevelse) i forbindelse med allergiske reaksjoner,
- erythema multiforme (hudutslett med betennelse),
- lupuslignende syndrom,
- angioødem (lokalisert opphovning av huden)
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødilla utslett).

**Ikke kjent** (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelig data)

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig),
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft),
- leversvikt,
- forverring av en tilstand kalt dermatomyositt (forekommer som hudutslett ledsaget av muskelsvakhet).

Noen bivirkninger som er observert med adalimumab har ikke symptomer og kan bare vises gjennom blodprøver. Disse er:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer,
- lave blodverdier for røde blodlegemer,
- forhøyede lipider i blod,
- forhøyede leverenzymer.

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- høye blodverdier for hvite blodlegemer,
- lave blodverdier for blodplater,
- forhøyet urinsyre i blod,
- unormale blodverdier for natrium,
- lave blodverdier for kalsium,
- lave blodverdier for fosfat,
- høyt blodsukker,
- høye blodverdier for laktatdehydrogenase,
- tilstedeværelse av autoantistoffer i blod,
- lavt kaliumnivå i blodet.

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve).

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og blodplater.

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

**5. Hvordan du oppbevarer Kromeya**

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten/esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.

Den ferdigfylte pennen oppbevares i ytterpakningen for å beskytte mot lys.

Alternativ oppbevaring:

Ved behov (for eksempel når du er på reise), kan en Kromea ferdigfylt penn oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) for en periode på maksimum 14 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur **må den ferdigfylte pennen brukes innen 14 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet senere.

Du bør notere datoen når pennen først tas ut fra kjøleskapet, og datoen for når den burde bli kastet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Kromea

- Virkestoffet er adalimumab. Hver ferdigfylt penn inneholder 40 mg adalimumab i 0,8 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, mannitol, natriumklorid, sitronsyremonohydrat, natriumsitrat, polysorbat 80, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

### Hvordan Kromea ser ut og innholdet i pakningen

Kromea 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning (til injeksjon) i ferdigfylt penn er tilgjengelig som steril, klar og fargeløs 0,8 ml oppløsning med 40 mg adalimumab.

Kromea ferdigfylt penn inneholder en ferdigfylt sprøyte med Kromea. Hver pakning inneholder 2 eller 6 ferdigfylte pennar, og 2 eller 6 injeksjonstørk.

Kromea er tilgjengelig som hetteglass, ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

## **Tilvirker**

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstraße 36  
8055 Graz  
Østerrike

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

## **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

## **Bruksanvisning**

Forsikre deg om at du har lest, forstått og følger denne bruksanvisningen før du setter en injeksjon med Kromea. Helsepersonell vil vise deg hvordan du tilbereder en injeksjon og hvordan du skal sette en injeksjon med Kromea ferdigfylte penn før første gangs bruk. Spør helsepersonell dersom du har spørsmål.

Utgått markedsføringsmateriale

## Bruksanvisning

### **Kromeya®**

40 mg ferdigfylt penn  
(adalimumab) til  
engangsbruk til bruk under  
 huden (subkutan injeksjon)



**Merk: Bildene er kun til illustrasjon**

**Les hele bruksanvisningen før du bruker Kromeya ferdigfylte penn.**

### **Viktig informasjon**

- Kromeya ferdigfylte penn skal kun brukes dersom du har fått tilstrekkelig opplæring i korrekt bruk av helsepersonell.
- Kromeya ferdigfylte penn er til engangsbruk og klar til bruk og gir en full dose med adalimumab.
- Du skal kun benytte den injeksjonsteknikken som du har fått opplæring i av helsepersonell.
- Barn under 12 år skal ikke sette injeksjonen selv. Injeksjonen skal settes av en voksen som har fått tilstrekkelig opplæring.
- Kromeya ferdigfylte penn skal oppbevares utilgjengelig for barn.
- Fingrene skal ikke puttes inn i åpningen på kanylebeskyttelsen.
- Kromeya ferdigfylt penn skal ikke brukes dersom oppløsningen har vært frosset eller har vært oppbevart i direkte sollys.
- Rådfør deg med helsepersonell dersom du har spørsmål eller er bekymret.

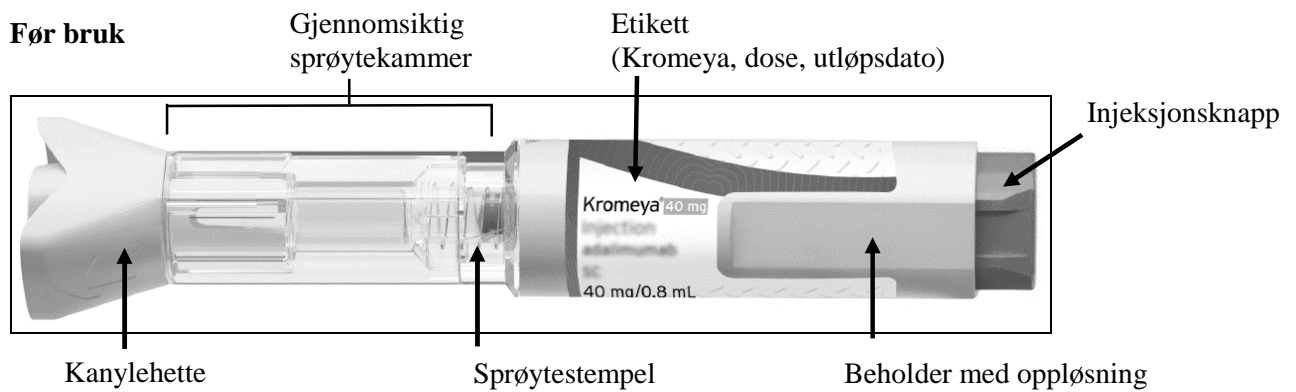
### **Oppbevaringsinformasjon**

- Den ferdigfylte pennen oppbevares i ytterpakningen for å beskytte mot lys.
- Den ferdigfylte pennen oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).
- Ved behov (for eksempel når du er på reise), kan en ferdigfylt penn oppbevares ved romtemperatur i opptil 14 dager.

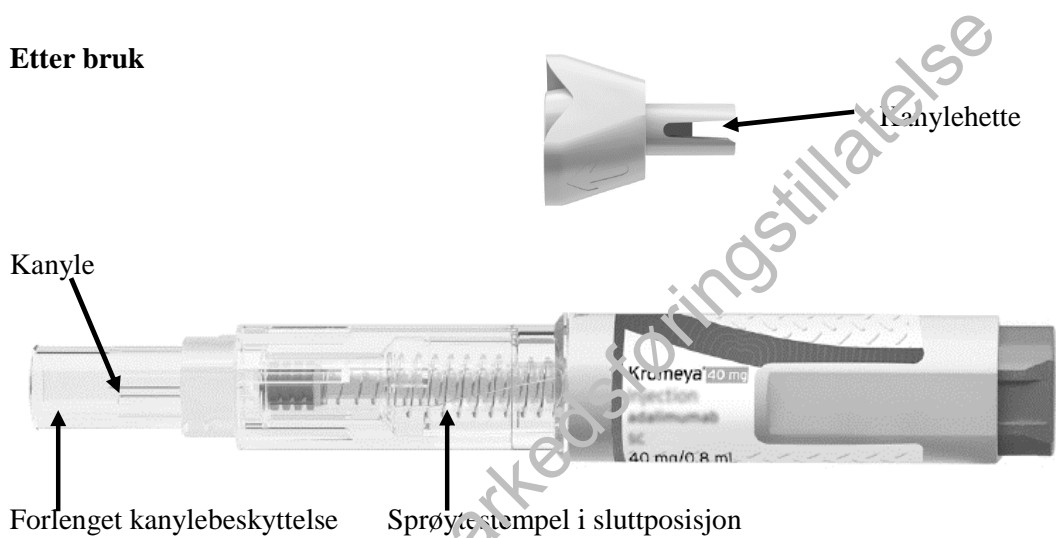


## Kromeya ferdigfylte penn

### Før bruk



### Etter bruk



### Trinn 1

### Føbered injeksjon

Hver pakning med Kromeya ferdigfylte penn inneholder 2 eller 6 ferdigfylte penner.

**1.1** Klargjør en ren, plan arbeidsflate, f.eks. et bord eller benkeplate, i et godt opplyst område.

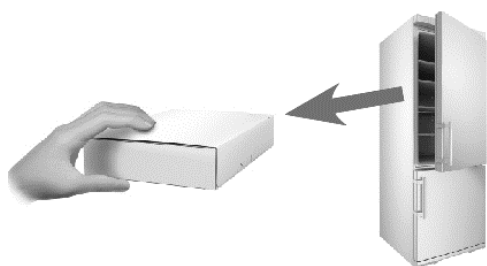
**1.2** Utstyr du trenger (figur A):

- 1 injeksjonstørk (inkludert i pakningen)
- 1 kompress eller bomullsdott
- 1 beholder for skjærende/stikkende avfall.



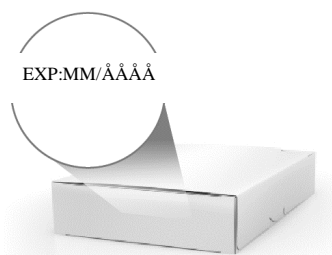
Figur A

**1.3** Ta esken ut av kjøleskapet (Figur B).



Figur B

**1.4** Kontroller utløpsdatoen på siden av esken (Figur C):

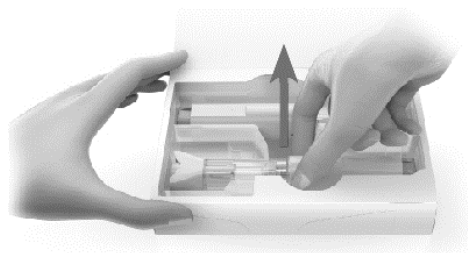


Figur C

Advarsel: Ikke bruk pennen etter angitt utløpsdato.

**1.5** Ta en ferdigfylt penn ut av originalpakningen:

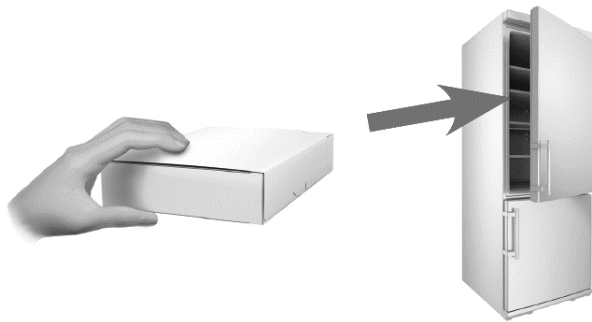
- plasser to fingre på området der etiketten er festet
- løft den ferdigfylte pennen rett opp og ut av pakningen (Figur D).



Figur D

Legg den på en ren, flat overflate.

**1.6** La gjenværende ferdigfylt(e) penn(er) ligge i originalpakningen og legg esken tilbake i kjøleskapet (Figur E).



Figur E

Se «Oppbevaringsinformasjon» vedrørende oppbevaring av ubrukt(e) ferdigfylt(e) penn(er).

**1.7** Oppbevar den ferdigfylte pennen i romtemperatur i 30 minutter før injeksjonen, slik at oppløsningen når romtemperatur.



Figur F

Injeksjon av kjølig legemiddel kan være smertefullt.

Advarsel: Ikke bruk varmekilder slik som mikrobølgeovn, varmt vann eller direkte sollys for å varme opp den ferdigfylte pennen.

Advarsel: Ikke fjern kanylenheten før du er klar til å injisere.

**Trinn 2**

**Vask hendene**

**2.1** Vask hendene dine med såpe og vann (Figur G) og tørk dem.

Advarsel: Bruk av hansker kan ikke erstatte behovet for håndvask.

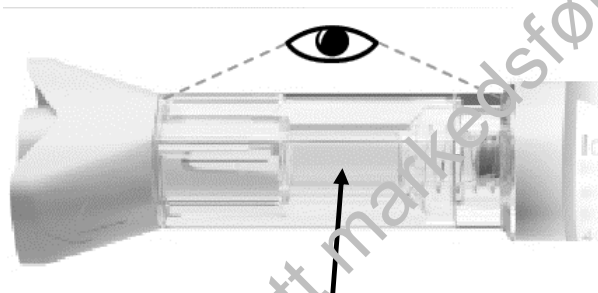


Figur G

### Trinn 3      Kontroller den ferdigfylte pennen

#### 3.1 Kontroller den ferdigfylte pennen og påse at:

- Oppløsningen er klar, fargeløs og uten partikler (Figur H).
- Glassprøyten ikke har sprekker eller er knust (Figur H).



Gjennomsikt og sprøytekammer

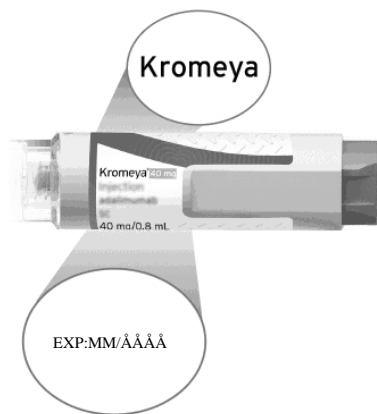
Figur H

Advarsel: Ikke bruk den ferdigfylte pennen dersom oppløsningen inneholder partikler, er blakket, misfarget eller inneholder flak eller pennen har tegn på skade.

Dersom så er tilfelle, kast den i beholderen for skjærende/stikkende avfall og kontakt helsepersonell eller apotek.

#### 3.2 Kontroller etiketten og påse at:

- Navnet på den ferdigfylte pennen er Kromeya (Figur I).
- Utløpsdatoen på den ferdigfylte pennen ikke er passert (Figur I).



*Figur I*

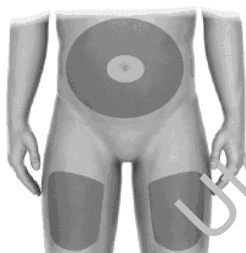
Advarsel: Bruk ikke den ferdigfylte pennen dersom navnet på etiketten ikke er Kromeya/eller utløpsdatoen er passert.

Dersom så er tilfelle, kast den i beholderen for skjærende/stikkende avfall og kontakt helsepersonell eller apotek.

#### Trinn 4 Velg injeksjonssted

##### 4.1 Velg et injeksjonssted (Figur J):

- Øverst på lårene.
- Magen (injiser minst 5 cm fra navlen).



*Figur J*

##### 4.2 Varier injeksjonssted (minst 2,5 cm fra forrige injeksjonssted) hver gang for å redusere rødhet, irritasjon eller andre hudproblemer.

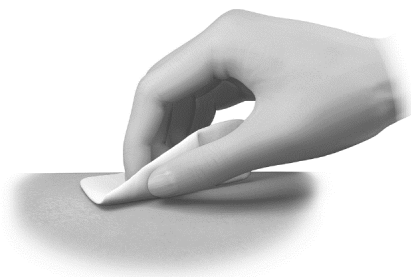
Advarsel: Ikke injiser på hud som er sår (øm), rødlig eller hard, på blåmerker, arr eller strekkmerker.

Advarsel: Dersom du har psoriasis, ikke injiser på hud som er skadet, rødlig eller tykk, på hevelser eller områder med flassende hud.

## Trinn 5 Rens injeksjonsstedet

5.1 Vask huden på det valgte injeksjonsstedet med et injeksjonstørk (Figur K)

Advarsel: Ikke blås på eller berør injeksjonsstedet etter vasking.



Figur K

## Trinn 6 Sett injeksjonen

6.1 Ta av kanylehetten

- Hold pennen i opprett posisjon og dra kanylehetten rett av pennen (Figur L).



Figur L

Noen dråper med oppløsning kan komme ut av kanylespissen.

- Kast kanylehetten.

Advarsel: Ikke vri av kanylehetten.

Advarsel: Ikke sett kanylehetten tilbake på den ferdigfylte pennen.

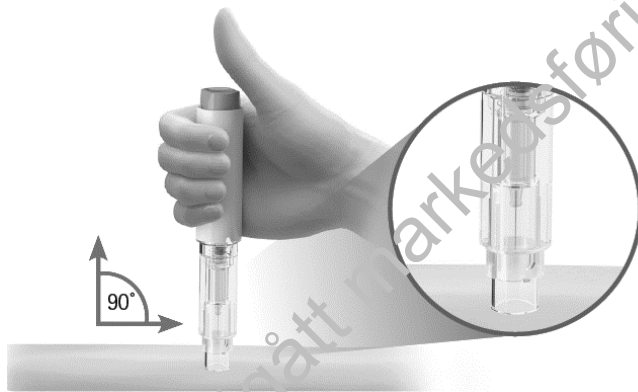
6.2 Posisjon for den ferdigfylte pennen

- Hold den ferdigfylte pennen slik at du ser det gjennomsiktige sprøytekammeret.
- Plasser tommelen over (ikke berør) den gule injeksjonsknappen (Figur M).



Figur M

- Plasser pennen i 90 graders vinkel mot huden (Figur N).

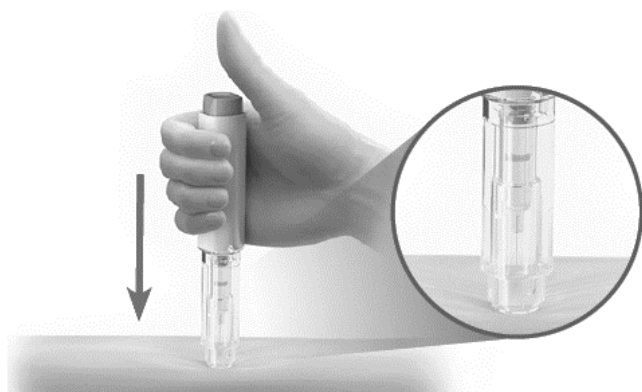


Figur N

Før injeksjon

- Press og hold den ferdigfylte pennen fast mot huden inntil kanylebeskyttelsen er fullstendig trykket inn i kammeret.

Dette frigjør injeksjonsknappen fra låst posisjon (Figur O).

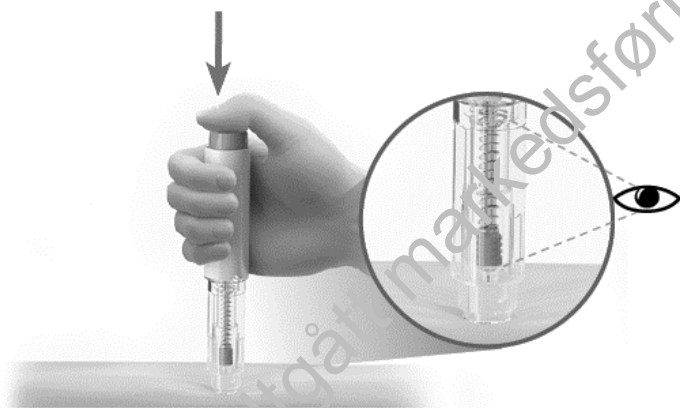


Figur O

Før injeksjon

### 6.3 Sett injeksjonen

- Trykk på injeksjonsknappen (Figur P).  
Du vil høre et høyt klikk, som betyr at injeksjonen har startet
- Fortsett å HOLDE den ferdigfylte pennen fast.
- PÅSE at sprøytstempelet trykkes helt ned (Figur P).



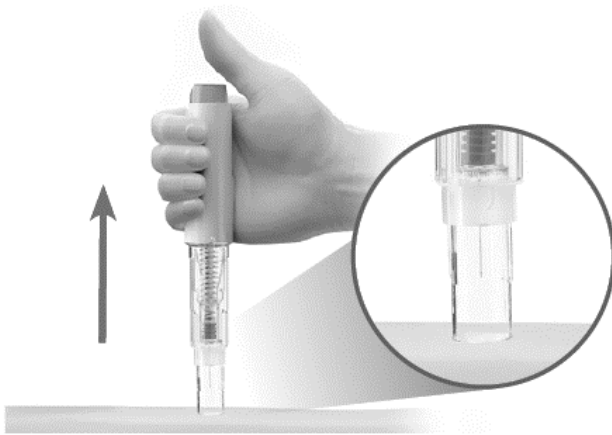
Figur P

Etter injeksjon

Advarsel: Ikke ta den ferdigfylte pennen bort fra huden før sprøytstempelet er trykket helt ned og all injeksjonsvæske er injisert.

- Fortsett å hold pennen fast i 5 sekunder etter at sprøytstempelet er trykket helt ned og stempelets bevegelse har stoppet.
- Løft den ferdigfylte pennen opp fra huden (Figur Q).  
Kanylebeskyttelsen vil skli ned tilbake på plass og beskytte deg mot kanylen (Figur Q).

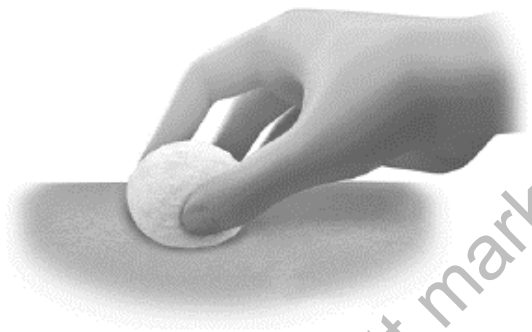




*Figur Q*

Advarsel: Kontakt helsepersonell eller apotek dersom hvis du får problemer.

**6.4** Hvis det er blod eller væske på injeksjonsstedet, trykk en kompress eller bomullsdott forsiktig mot huden (Figur R).



*Figur R*

**Trinn 7**      **Kast den ferdigfylte pennen**

**7.1** Etter bruk, kastes den brukte ferdigfylte pennen i en beholder for skjærende/stikkende avfall (Figur S).



Figur S

Advarsel: Beholder for skjærende/stikkende avfall oppbevares utilgjengelig for barn.

Advarsel: Ikke kast den ferdigfylte pennen i ditt vanlige husholdningsavfall.

Hvis du ikke har en beholder for skjærende/stikkende avfall, kan du bruke følgende husholdningsbeholdere hvis de:

- Er laget av kraftig plast;
- Kan lukkes med et tett lokk som ikke kan punkteres, og hindrer at skarpe gjenstander kan stikke ut,
- Er opprett og stabil under bruk,
- Er lekkasjesikker og
- Er tilstrekkelig merket for å advare om innhold av skjærende/stikkende avfall.

#### 7.2 Følg lokale retningslinjer for hvordan du skal kaste en full beholder for skjærende/stikkende avfall.

Ikke resirkuler beholderen for skjærende/stikkende avfall.

### Trinn 8 Registrer injeksjonen

**8.1** For å hjelpe deg å huske når og hvor du skal sette neste injeksjon, bør du registrere datoer og injeksjonssteder for dine injeksjoner (Figur T).



*Figur T*

Utgått markedsføringstillatelse

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Kromeya 40 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning til bruk hos barn adalimumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å gi barnet ditt dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for ditt barn.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen vil også gi deg et pasientkort som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før barnet ditt får Kromeya og under behandling med Kromeya. Ha dette pasientkortet på deg eller ditt barn under behandlingen, og i inntil 4 måneder etter din (eller ditt barns) siste injeksjon med Kromeya.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem selv om de har symptomer på sykdom som ligner ditt barns.
- Kontakt ditt barns lege eller apotek dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Kromeya er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gir barnet ditt Kromeya
3. Hvordan du bruker Kromeya
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kromeya
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Kromeya er og hva det brukes mot**

Kromeya inneholder virkestoffet adalimumab, som er et legemiddel som virker på kroppens immunforsvar.

Kromeya brukes til å behandle følgende betennelsessykdommer:

- polyartikulær juvenil idiopatisk artritt
- entesittrelatert artritt
- pediatrik plakkpsoriasis
- pediatrik Crohns sykdom
- pediatrik uveitt

Virkestoffet i Kromeya, adalimumab, er et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som fester seg til et spesifikt mål i kroppen.

Målet til adalimumab er et annet protein som kalles tumornekrosefaktor (TNF $\alpha$ ), som er til stede i immunforsvaret. Ved betennelsessykdommene ovenfor foreligger det i økte nivåer. Ved å binde seg til TNF $\alpha$ , blokkerer Kromeya dets funksjon og reduserer betennelse ved disse tilstandene.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt er betennelsessykdommer i leddene som vanligvis først opptrer i barndommen.

Kromeya brukes til å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt. Det kan hende barnet ditt først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil barnet ditt få Kromeya for å behandle sin polyartikulære juvenile idiopatiske artritt eller entesittrelatert artritt.

### Pediatrik plakkpsoriasis

Plakkpsoriasis er en hudsykdom som gir røde, flassende, tørre flekker på huden dekket med sølvfarget, skjellaktig hud. Plakkpsoriasis kan også påvirke neglene, føre til smuldring, fortykkelse og at neglene løsner fra neglesengen, som kan være smertefullt. Psoriasis antas å være forårsaket av problemer med kroppens immunsystem, som fører til økt produksjon av hudceller.

Kromeya brukes til behandling av alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 4 til 17 år, hvor legemidler til bruk på huden og behandling med UV-lys ikke har virket godt nok eller ikke er egnet.

### Pediatrik Crohns sykdom

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i fordøyelseskanalen.

Kromeya brukes til behandling av Crohns sykdom hos barn fra 6 til 17 år. Barnet ditt vil først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil barnet ditt få Kromeya for å redusere tegn og symptomer på sykdommen.

### Pediatrik uveitt

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet. Denne betennelsen kan føre til nedsatt syn og/eller tilstedeværelse av flytende legemer i øyet (svarte prikker eller ujevne linjer som beveger seg over synsfeltet). Kromeya virker ved å redusere denne betennelsen.

Kromeya brukes til å behandle barn over 2 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker fremre del av øyet (regnbuehinnebetennelse).

## **2. Hva du må vite før du gir barnet ditt Kromeya**

### **Bruk ikke Kromeya**

- dersom barnet ditt er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom barnet ditt har en alvorlig infeksjon, inkludert tuberkulose, blodforgiftning (sepsis) eller andre opportunistiske infeksjoner (uvanlige infeksjoner forbundet med nedsatt immunforsvar). Det er viktig at du informerer legen om barnet ditt har symptomer på infeksjon, som for eksempel feber, sår, tretthet, problemer med tennene (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).
- dersom ditt barn har moderat til alvorlig hjertesvikt. Det er viktig at du forteller legen hvis ditt barn har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med ditt barns lege eller apotek før Kromeya brukes.

### Allergisk reaksjon

- Dersom ditt barn får allergiske reaksjoner med symptomer som tetthet, piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å injisere Kromeya, men kontakte lege umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.

### Infeksjon

- Dersom ditt barn har en infeksjon, inkludert langvarig eller lokalisert infeksjon (f.eks. leggsår), må du snakke med lege før du begynner å gi Kromeya. Kontakt lege, hvis du er usikker.
- Ditt barn kan lettere få infeksjoner mens han/hun behandles med Kromeya. Denne risikoen kan være større hvis ditt barns lungefunksjon er nedsatt. Disse infeksjonene kan være mer alvorlige og inkluderer tuberkulose, infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterier, eller andre uvanlige infeksjoner forårsaket av mikroorganismer og blodforgiftning (sepsis). I sjeldne tilfeller kan disse infeksjonene være livstruende. Det er viktig å fortelle barnets lege om eventuelle symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen med Kromeya midlertidig.

### Tuberkulose

- Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med adalimumab, vil legen undersøke om ditt barn har tegn eller symptomer på tuberkulose før Kromeya-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk evaluering som vil inkludere ditt barns sykdomshistorie og screeningtester (f.eks. røntgenbilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene av disse bør registreres i pasientkortet til ditt barn. Det er svært viktig at du forteller legen om ditt barn noensinne har hatt tuberkulose, eller han/hun har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om ditt barn har fått forebyggende behandling mot tuberkulose. Dersom symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, sløvhhet, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen, må du umiddelbart informere lege om dette.

### Reiserelatert/tilbakevendende infeksjon

- Informer lege dersom ditt barn har vært bosatt eller har reist i områder hvor soppinfeksjoner som histoplasmosis, koksidiodomykose eller blastomykose er vanlige.
- Informer lege dersom ditt barn tidligere har hatt gjentatte infeksjoner eller andre tilstander som øker faren for infeksjoner.

### Hepatitt B-virus

- Informer lege dersom ditt barn er bærer av hepatitt B-virus (HBV), dersom ditt barn har aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror han/hun kan være utsatt for å få HBV. Ditt barns lege vil teste barnet ditt for HBV. Adalimumab kan reaktivere HBV-infeksjon hos personer som er bærere av dette viruset. I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis ditt barn tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV-infeksjon være livstruende.

### Symptomer på infeksjon

- Det er viktig at du informerer legen dersom ditt barn får symptomer på infeksjoner, for f.eks. feber, sår, tretthet eller tannproblemer.

### Operasjon eller tannbehandling

- Dersom ditt barn skal opereres eller skal til tannbehandling, skal du si fra til legen din at ditt barn bruker Kromea. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen med Kromea midlertidig.

### Demyeliniserende sykdom

- Dersom ditt barn har eller utvikler en demyeliniserende sykdom (en sykdom som påvirker det isolerende laget rundt nervene, slik som multipel sklerose), vil legen avgjøre om han/hun kan bruke eller fortsette å bruke Kromea. Informer lege umiddelbart dersom barnet ditt får symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller bein eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.

### Vaksine

- Enkelte vaksiner inneholder levende, men svekkede former av sykdomsfremkallende bakterier eller virus. Disse vaksinene bør ikke tas under behandling med Kromea, da de kan forårsake infeksjoner. Rådfør deg med lege før barnet ditt får vaksiner. Det anbefales at barn, hvis mulig, får alle planlagte vaksinasjoner i henhold til alderen sin før oppstart av behandling med Kromea. Hvis du blir behandlet med Kromea mens du er gravid, kan spedbarnet ha større risiko for å få en infeksjon inntil fem måneder etter siste dose som du mottok under graviditeten. Det er viktig at du informerer spedbarnets leger og annet helsepersonell at du brukte Kromea under graviditeten, slik at de kan vurdere når spedbarnet bør vaksineres.

### Hjertesvikt

- Det er viktig å informere lege dersom barnet ditt har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom. Dersom barnet ditt har lett hjertesvikt og behandles med Kromea, skal hjertestatusen til barnet ditt overvåkes nøye av legen. Hvis han/hun utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (f.eks. tungpustethet eller hovne føtter), skal du kontakte lege umiddelbart. Legen vil bestemme om behandlingen med Kromea kan fortsette.

### Feber, blåmerker, blødning eller bleket

- Hos visse pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok blodceller som hjelper kroppen å bekjempe infeksjoner eller stoppe blødninger. Kontakt lege umiddelbart dersom ditt barn får feber som ikke forsvinner, eller får blåmerker, blør svært lett eller ser svært blek ut. Legen kan bestemme at behandlingen må avbrytes.

### Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og voksne som får adalimumab eller andre TNF $\alpha$ -blokkere. Personer med mer alvorlig revmatoid artritt som har hatt sykdommen i lang tid kan ha høyere risiko enn gjennomsnittet for å få lymfom og leukemi (krefttyper som angriper blodceller og beinmarg). Hvis ditt barn tar Kromea, kan risikoen for å få lymfom, leukemi eller andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller er det observert en spesiell og alvorlig type lymfom hos pasienter som bruker adalimumab. Noen av disse pasientene ble også behandlet med legemidlene azatioprin eller merkaptopurin. Informer lege dersom barnet ditt tar azatioprin eller merkaptopurin sammen med Kromea.
- I tillegg er tilfeller av ikke-melanom hudkreft sett hos pasienter som får adalimumab. Informer lege hvis nye områder med skadet hud viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende merker eller områder med skader forandrer seg.

- Andre krefttyper enn lymfomer er sett hos pasienter med en bestemt type lungesykdom kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og som fikk behandling med andre TNF $\alpha$ -blokkere. Dersom ditt barn har KOLS, eller er storrøyker, skal du rådføre deg med lege om behandling med en TNF $\alpha$ -blokker passer for ditt barn.
- I sjeldne tilfeller kan behandling med Kromea føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

### **Andre legemidler og Kromea**

Fortell ditt barns lege eller apotek dersom barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Kromea kan tas sammen med metotreksat eller visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske midler (sulfasalasin, hydroksyklorokin, leflunomid samt gullpreparater til injeksjon), steroider eller smertestillende midler, deriblant ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Ditt barn må ikke ta Kromea sammen med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept på grunn av økt risiko for alvorlig infeksjon. Kombinasjonen av adalimumab inkludert andre TNF-antagonister sammen med anakinra eller abatacept er ikke anbefalt pga. mulig økt risiko for infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner eller andre potensielle legemiddelinteraksjoner. Hvis du har spørsmål, kontakt lege.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før hun tar dette legemidlet dersom barnet ditt er gravid eller planlegger å bli gravid.

Barnet ditt bør unngå å bli gravid og bruke sikker prevensjon mens hun bruker Kromea og i minst 5 måneder etter siste injeksjon med Kromea. Du bør oppsøke legen til barnet ditt dersom hun blir gravid.

Kromea bør kun brukes under graviditet dersom det er nødvendig.

I henhold til en studie på gravide var det ingen større risiko for fosterskader når moren hadde fått adalimumab under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått adalimumab.

Kromea kan brukes under amming.

Dersom barnet ditt bruker Kromea under graviditet, kan spedbarnet ha høyere risiko for å få en infeksjon. Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet og annet helsepersonell om ditt barns bruk av Kromea under graviditeten før spedbarnet vaksineres (for mer informasjon, se avsnittet om vaksiner).

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Kromea kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet(vertigo) og synsforstyrrelse kan oppstå etter injeksjon av Kromea.

### **Kromea inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 0,8 ml dose, og er så godt som «natriumfritt».



### 3. Hvordan du bruker Kromeya

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik ditt barns lege eller apotek har fortalt deg. Kontakt ditt barns lege eller apotek hvis du er usikker. Legen kan forskrive en annen styrke av Kromeya dersom ditt barn trenger en annen dose.

Kromeya injiseres under huden (subkutan bruk). Kromeya 40 mg ferdigfylt sprøyte og 40 mg ferdigfylt penn er også tilgjengelig.

Anbefalt dose med Kromeya for hver av de godkjente indikasjonene, er vist i følgende tabell.

<b>Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt</b>		
<b>Alder og kroppsvekt</b>	<b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta legemidlet</b>	<b>Bemerkninger</b>
Barn, ungdom og voksne over 2 år som veier 30 kg eller mer	40 mg annenhver uke	Ikke relevant
Barn og ungdom over 2 år som veier 10 kg til under 30 kg	20 mg annenhver uke	Ikke relevant

<b>Entesittrelatert artritt</b>		
<b>Alder og kroppsvekt</b>	<b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta legemidlet</b>	<b>Bemerkninger</b>
Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 30 kg eller mer	40 mg annenhver uke	Ikke relevant
Barn og ungdom over 6 år som veier 15 kg til under 30 kg	20 mg annenhver uke	Ikke relevant

<b>Pediatrik plakkpsoriasis</b>		
<b>Alder og kroppsvekt</b>	<b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta legemidlet</b>	<b>Bemerkninger</b>
Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer	En startdose på 40 mg, etterfulgt av 40 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Ikke relevant
Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg	En startdose på 20 mg, etterfulgt av 20 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.	Ikke relevant

<b>Pediatrik Crohns sykdom</b>		
<b>Alder og kroppsvekt</b>	<b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta legemidlet</b>	<b>Bemerkninger</b>
Barn, ungdom fra 6 til 17 år som veier 40 kg eller mer	En startdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.  Hvis det er behov for en raskere respons, kan ditt barns lege forskrive en startdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg	Ditt barns lege kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom denne dosen ikke virker godt nok.

	injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere.  Deretter er vanlig dosering 40 mg annenhver uke.	
Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg	En startdose på 40 mg, etterfulgt av 20 mg to uker senere.  Hvis det er behov for en raskere respons, kan ditt barns lege forskrive en startdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.  Deretter er vanlig dosering 20 mg annenhver uke.	Ditt barns lege kan øke doseringshyppigheten til 20 mg hver uke dersom denne dosen ikke virker godt nok.

<b>Pediatrik uveitt</b>		
<b>Alder og kroppsvekt</b>	<b>Hvor mye og hvor ofte du skal ta legemidlet</b>	<b>Bemerkninger</b>
Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg	20 mg annenhver uke	Ditt barns lege kan også forskrive en startdose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen. Det er anbefalt at Kromea gis sammen med metotreksat.
Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer	40 mg annenhver uke	Ditt barns lege kan også forskrive en startdose på 80 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen. Det er anbefalt at Kromea gis sammen med metotreksat.

### **Metode og administrasjonsmåte**

Kromea administreres (gis) ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

For instruksjoner vedørende injeksjon av Kromea, se avsnitt 7 «Bruksanvisning».

### **Dersom du tar for mye av Kromea**

Dersom du ved et uhell injiserer en større mengde Kromea oppløsning eller injiserer Kromea oftere enn legen har anbefalt, kontakt legen din og fortell at barnet ditt har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen eller hetteglasset for legemidlet, selv om det er tomt.

### **Dersom du tar for lite av Kromea**

Dersom du ved et uhell injiserer en mindre mengde Kromea oppløsning, eller hvis du injiserer Kromea sjeldnere enn anbefalt av ditt barns lege eller apotek, bør du kontakte ditt barns lege eller apotek og fortelle at barnet ditt har fått en redusert dose. Ta alltid med deg ytterpakningen eller hetteglasset for legemidlet, selv om det er tomt.

## Dersom du har glemt å ta Kromeya

Dersom du har glemt å gi barnet ditt en injeksjon med Kromeya, skal du sette neste dose med Kromeya så snart du husker det. Deretter kan du sette barnets neste dose den dagen det opprinnelig var planlagt, som om du ikke hadde glemt en dose.

## Dersom ditt barn avbryter behandling med Kromeya

Beslutningen om å avbryte behandling med Kromeya bør diskuteres med ditt barns lege. Barnets symptomer kan komme tilbake etter avbrutt behandling.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er milde til moderate. Noen kan imidlertid være alvorlige og kreve behandling. Bivirkninger kan oppstå i minst 4 måneder etter siste injeksjon med Kromeya.

**Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart**, dersom barnet ditt utvikler noen av følgende tegn på allergisk reaksjon eller hjertesvikt:

- alvorlig utslett, elveblest
- hovent ansikt, hender, føtter,
- puste-, svelgebesvær,
- kortpustethet i forbindelse med anstrengelse eller når man ligger ned, eller hevelse i føttene.

**Gi beskjed til legen så raskt som mulig**, dersom du merker noe av følgende:

- tegn og symptomer på infeksjon, som feber, uvelhet, sår, tannproblemer, svie ved vannlating, følelse av svakhet eller tretthet eller hoste,
- symptomer på nerveforstyrrelser som prikking, nummenhet, dobbeltsyn eller svakhet i armer eller bein,
- tegn på hudkreft, som er kul eller åpent sår som ikke gror,
- tegn og symptomer på blodsykdommer som vedvarende feber, blåmerker, blødninger, blekhet.

Følgende bivirkninger nedenfor er sett med adalimumab:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødme eller kløe),
- luftveisinfeksjon (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, lungebetennelse),
- hodepine,
- smerter i buken (magen),
- kvalme og oppkast,
- utslett,
- muskelsmerter.

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa),
- mageinfeksjon (inkludert gastroenteritt),
- hudinfeksjon (inkludert cellulitt (betennelse med hevelse og ømhet i bindevev) og helvetesild),
- øreinfeksjon,
- munninfeksjon (inkludert tanninfeksjoner og forkjølelsessår),
- infeksjoner i forplantningskanal,

- urinveisinfeksjon,
- soppinfeksjon,
- leddinfeksjoner,
- godartede tumorer,
- hudkreft,
- allergiske reaksjoner (inkludert sesongallergi),
- dehydrering,
- humørsvingninger (inkludert depresjon),
- angst,
- søvnvansker,
- sanseforstyrrelser som kribling, prikking eller nummenhet,
- migrene,
- symptomer på kompresjon av nerverot (inkludert smerter i korsryggen og i beina),
- synsforstyrrelser,
- øyeinfeksjon,
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye,
- svimmelhet (følelse av at rommet spinner rundt),
- følelse av at hjertet slår raskt,
- høyt blodtrykk,
- rødme,
- hevelse som følge av blodansamling (hematom),
- hoste,
- astma,
- kortpustethet,
- mageblødning,
- dyspepsi (forstyrrelser i øvre mage-tarm-kanal, dårlig fordøyelse, oppblåsthet, halsbrann),
- sure oppstøt,
- Sjøgrens syndrom (inkludert tørre øyne og munn),
- kløe,
- kløende utslett,
- blåmerke,
- hudbetennelse (som eksem),
- brekking av fingernegl og tånegl,
- økt svette,
- hårtap,
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis,
- muskelkramper,
- blod i urin,
- nyreproblemer,
- brystsmerter,
- ødem (væskeansamling i kroppen som fører til hevelser i vevet)
- feber,
- reduksjon i blodplater som øker risiko for blødning eller blåmerke,
- svekket tilheling.

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- uvanlige infeksjoner (inkludert tuberkulose og andre infeksjoner) som oppstår ved svekket immunforsvar,
- nevrologiske sykdommer (inkludert hjernehinnebetennelse),
- øyebetennelser,
- bakterieinfeksjoner,
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen),

- kreft, inkludert kreft som påvirker lymfesystemet (lymfom) og melanom (en type hudkreft)
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vanligvis en tilstand som kalles sarkoidose),
- vaskulitt (betennelse i blodårene),
- skjelving,
- nevropati (nerveskade),
- slag,
- hørseltap, øresus,
- følelse av at hjertet slår uregelmessig,
- hjerteproblemer som forårsaker kortpustethet eller hevelse i ankler,
- hjerteinfarkt,
- en utposning på veggen av en stor pulsåre, betennelse og blodpropp i en blodåre, blokkade av et blodkar,
- lungesykdom som forårsaker kortpustethet (inkludert betennelse),
- lungeemboli (blodpropp i en blodåre i lungene),
- plevravæske (unormal ansamling av væske i lungesekken),
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg,
- svelgeproblemer,
- ansiktsødem (hevelse),
- betennelse i galleblæren, gallestein,
- fettlever (opphopning av fett i leverceller),
- nattesvette,
- arrdannelse,
- unormalt muskeltap,
- systemisk lupus erythematosus (en immunsykdom inkludert betennelser i hud, hjerte, lunge, ledd og andre organer),
- søvnforstyrrelser,
- impotens,
- betennelser.

#### **Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- leukemi (kreft som påvirker blod og beinmarg),
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk,
- multipel sklerose,
- nerveforstyrrelser (som betennelse i øyenervene og Guillain-Barré syndrom, en tilstand som kan forårsake muskelsvakhet, unormale sanseinntrykk, prikking i armene og overkroppen),
- hjertet slutter å pumpe,
- lungefibrose (arrdannelse i lungene),
- hull på tarmen (perforasjon),
- hepatitt (leverbetennelse),
- reaktivering av hepatitt B infeksjon,
- autoimmun hepatitt (leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunforsvar),
- betennelse i blodkarene i huden,
- Stevens-Johnson syndrom (livstruende reaksjon med forkjølelseslignende symptomer og blemmelignende utslett),
- ansiktsødem (hevelse) i forbindelse med allergiske reaksjoner,
- erythema multiforme (hudutslett med betennelse),
- lupuslignende syndrom,
- angioødem (lokalisert opphovning av huden)
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødilla utslett).

**Ikke kjent** (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelig data)

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig),
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft),
- leversvikt,
- forverring av en tilstand kalt dermatomyositt (forekommer som hudutslett ledsaget av muskelsvakhet).

Noen bivirkninger som er observert med adalimumab har ikke symptomer og kan bare vises gjennom blodprøver. Disse er:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer,
- lave blodverdier for røde blodlegemer,
- forhøyede lipider i blod,
- forhøyede leverenzymmer.

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- høye blodverdier for hvite blodlegemer,
- lave blodverdier for blodplater,
- forhøyet urinsyre i blod,
- unormale blodverdier for natrium,
- lave blodverdier for kalsium,
- lave blodverdier for fosfat,
- høyt blodsukker,
- høye blodverdier for laktatdehydrogenase,
- tilstedeværelse av autoantistoffer i blod,
- lavt kaliumnivå i blodet.

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve).

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og blodplater.

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt ditt barns lege eller apotek dersom ditt barn opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Kromeya**

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten/esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.

Hetteglasset oppbevares i ytterpakningen for å beskytte mot lys.

Alternativ oppbevaring:

Ved behov (for eksempel når du er på reise) kan Kromeya oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) for en periode på maksimum 14 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk det tas fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur **må hetteglasset brukes innen 14 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet senere.

Du bør notere datoen når hetteglasset først tas ut fra kjøleskapet, og datoen for når det burde bli kastet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Kromeya**

- Virkestoffet er adalimumab. Hvert hetteglass inneholder 40 mg adalimumab i 0,8 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, mannitol, natriumklorid, sitronsyremonohydrat, natriumsitrat, polysorbat 80, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

### **Hvordan Kromeya ser ut og innholdet i pakningen**

Kromeya 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon) til bruk hos barn er tilgjengelig som steril oppløsning av 40 mg adalimumab oppløst i 0,8 ml oppløsning.

Kromeya 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon) til bruk hos barn er tilgjengelig i hetteglass. Hver pakning inneholder 1 hetteglass, 1 tom steril injeksjonssprøyte, 1 steril kanyle, 1 steril hetteglassadapter og 2 injeksjonstørk.

Kromeya er tilgjengelig som hetteglass, ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstraße 36,  
8055 Graz  
Østerrike

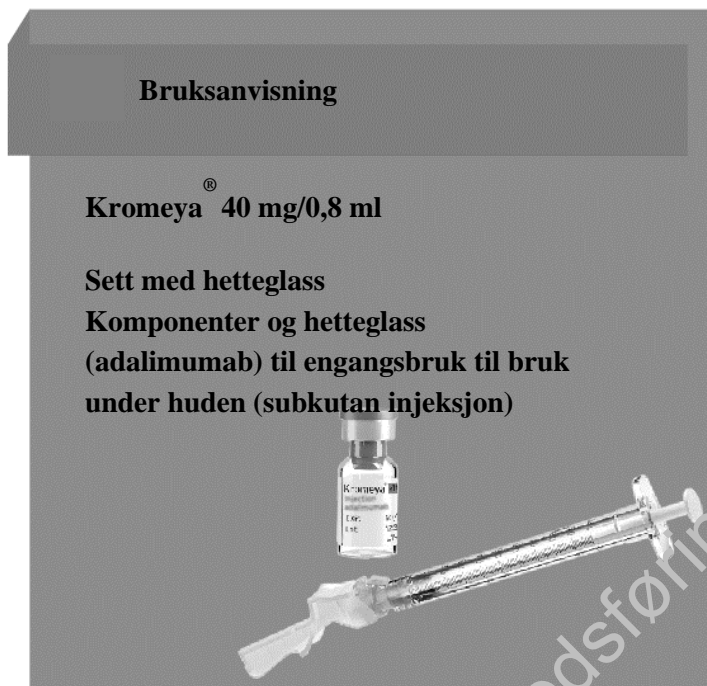
Merck Serono S.p.A.  
Via delle Magnolie 15  
I-70026 Modugno (Bari)  
Italia

### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

## Bruksanvisning

Forsikre deg om at du har lest, forstått og følger denne bruksanvisningen før du setter en injeksjon med Kromeya. Helsepersonell vil vise deg hvordan du tilbereder en injeksjon og hvordan du skal sette en injeksjon med Kromeya sett med hetteglass før første gangs bruk. Spør helsepersonell dersom du har spørsmål.



Merk: Bildene er kun til illustrasjon

**Les hele bruksanvisningen før du bruker Kromeya 40 mg/0,8 ml.**

### Viktig informasjon

- Kromeya 40 mg/0,8 ml skal kun brukes dersom du har fått tilstrekkelig opplæring i korrekt bruk av helsepersonell.
- Kromeya 40 mg/0,8 ml er kun til engangsbruk.
- Barn skal ikke sette injeksjonen selv. Injeksjonen skal settes av en voksen som har fått tilstrekkelig opplæring.
- Kromeya 40 mg/0,8 ml og beholderen for skjærende/stikkende avfall skal oppbevares utilgjengelig for barn.
- **Ikke** rist på sprøyten og hetteglasset. Risting kan føre til skade.
- Kontakt helsepersonell eller apotek dersom du har spørsmål eller trenger hjelp.

### Oppbevaringsinformasjon

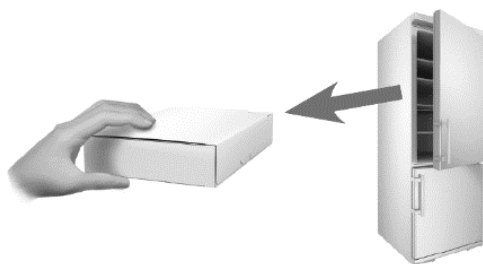
- Kromeya 40 mg/0,8 ml oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
- Kromeya 40 mg/0,8 ml oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).
- Ved behov (for eksempel når du er på reise) kan Kromeya 40 mg/0,8 ml oppbevares ved romtemperatur i opptil 14 dager.



## Trinn 1

## Legg fram utstyr og kontroller for skader

1.1 Ta esken med Kromeya 40 mg/0,8 ml ut av kjøleskapet.



1.2 Oppbevar Kromeya 40 mg/0,8 ml i romtemperatur i minst 30 minutter før injeksjonen, slik at oppløsningen når romtemperatur.

Injeksjon av kjølig legemiddel kan være smertefullt.



**Advarsel:** Ikke bruk varmekilder slik som mikrobølgeovn, varmt vann eller direkte sollys for å varme opp Kromeya 40 mg/0,8 ml.

1.3 Åpne settet og ta ut alle komponentene og legg dem på en ren, tørr og plan arbeidsflate.

Kontroller komponentene og påse at pakningen og innholdet ikke er skadet.



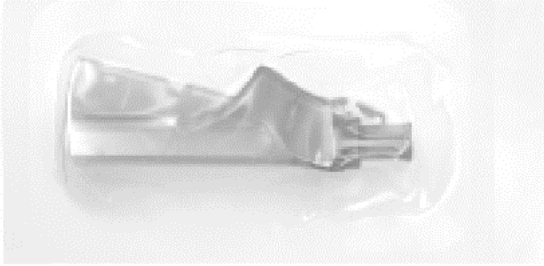
Hetteglass



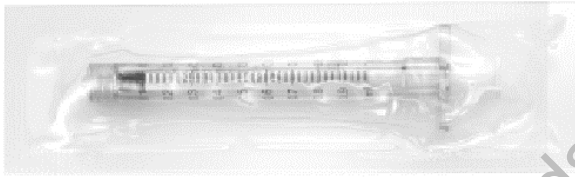
Hetteglassadapter



Injeksjonstørk



Kanyle



Sprøyte

**Advarsel:** Skadet utstyr skal **ikke** brukes.

**1.4** Utstyr du trenger som ikke er inkludert i pakningen:

- 1 kompress eller bomullsdott og
- 1 beholder for skjærende/stikkende avfall (se trinn 7.2).

Åpne beholderen for skjærende/stikkende avfall så den er klar til bruk.



**1.5** Kontroller tidligere opplysninger med datoer og injeksjonssteder før du skal sette denne injeksjonen.



## Trinn 2

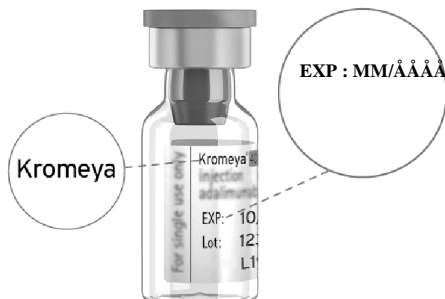
## Forbered hetteglasset

2.1 Vask hendene dine med såpe og vann og tørk dem.



**Advarsel:** Bruk av hansker kan ikke erstatte behovet for håndvask.

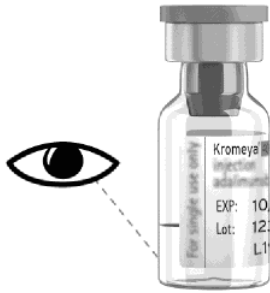
2.2 Kontroller navnet Kromeya og utløpsdatoen på etiketten på hetteglasset.



**Advarsel: Ikke** bruk hetteglasset dersom:

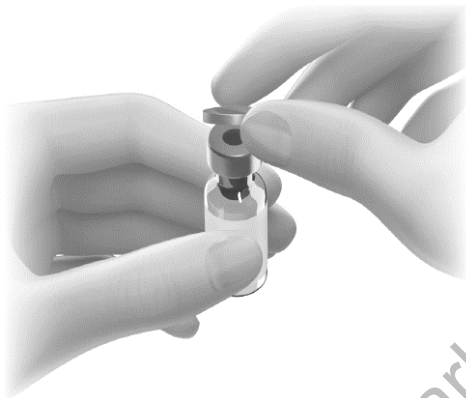
- Navnet på hetteglasset ikke er Kromeya.
- Utløpsdatoen er passert.

- 2.3 Kontroller oppløsningen og påse at:  
Oppløsningen er klar, fargeløs og uten partikler.

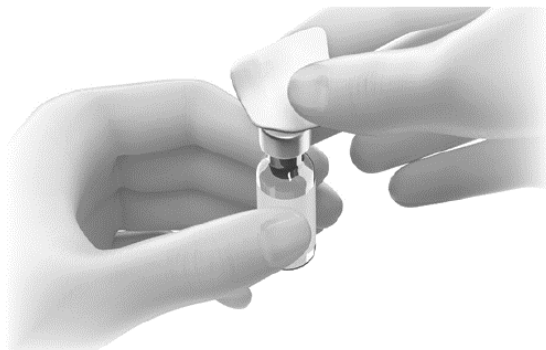


**Advarsel: Ikke** bruk oppløsningen dersom den er blakket, misfarget eller inneholder partikler eller flak.

- 2.4 Ta den gule hetten forsiktig av hetteglasset.

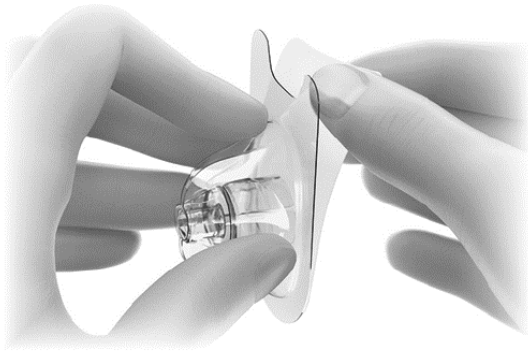


- 2.5 Tørk av toppen på hetteglasset med et injeksjonstørk. Kast deretter injeksjonstørket.



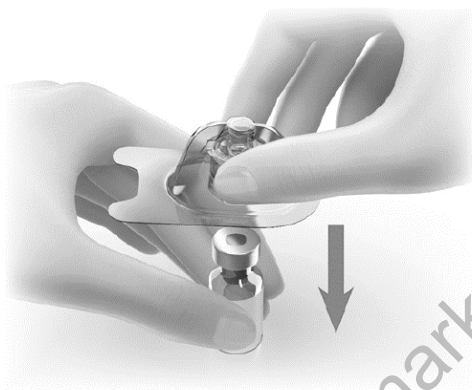
**Advarsel: Ikke** rør toppen av hetteglasset etter at du har tørket av den.

- 2.6 Dra av papiret på emballasjen med hetteglassadapteren uten å ta hetteglassadapteren ut av emballasjen.

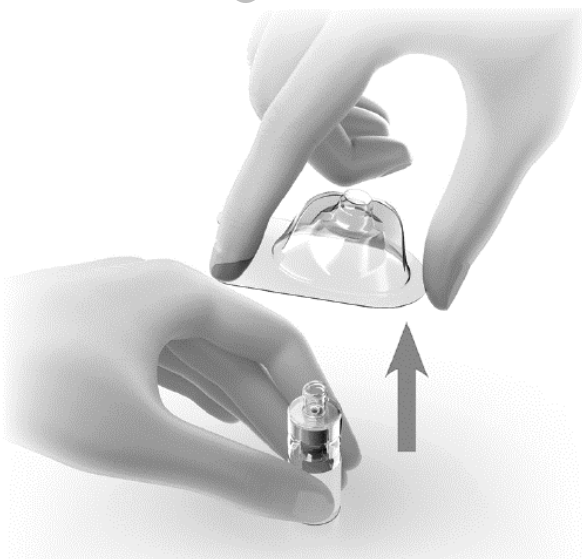


**Advarsel: Ikke rør hetteglassadapteren**

**2.7** Mens hetteglassadapteren fremdeles er i emballasjen, fest hetteglassadapteren til toppen på hetteglasset til den smetter på plass.

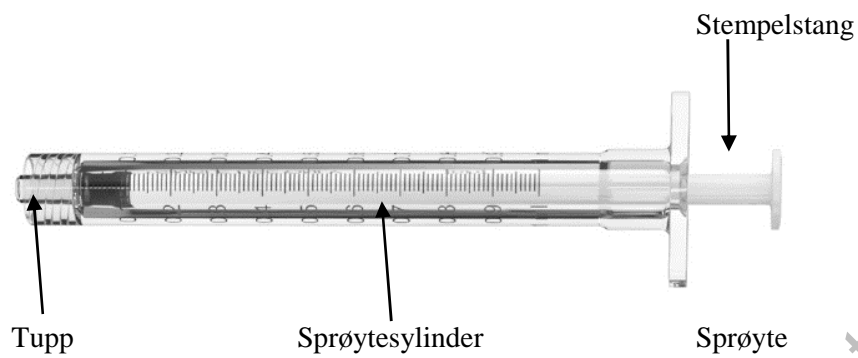


**2.8** Hold i hetteglasset og fjern emballasjen. For å påse at hetteglassadapteren forblir på hetteglasset bør du holde i ytterkanten på emballasjen.



### Trinn 3

### Forbered sprøyten



**3.1** Åpne pakningen med sprøyten og ta sprøyten ut ved å holde i sprøytesylinderen.



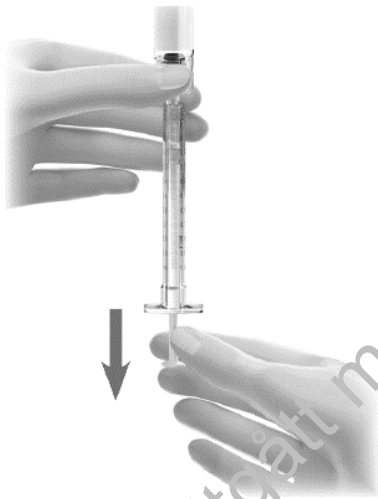
**Advarsel:** Ikke ta på sprøytetuppen.

**3.2** Hold i hetteglassadapteren, sett sprøytetuppen ned i adapteren og skru den fast.



**3.3** Snu hetteglasset opp ned så det er vertikalt med sprøyten fortsatt festet fast.

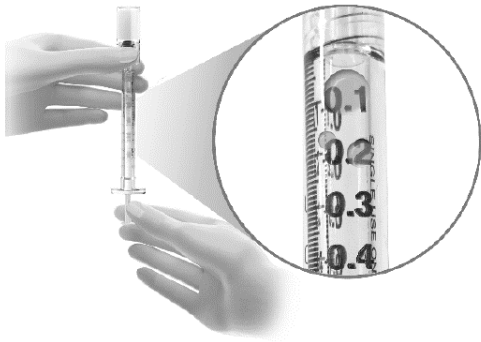
**3.4** Hold hetteglasset og sprøyten vertikalt og trekk sakte opp forskrevet dose.



**Advarsel:** Dersom stempelstangen trekkes helt ut, skal sprøyten kastes.

**Ikke** prøv å sette stempelstangen tilbake, ta i bruk ett nytt sett med hetteglass.

**3.5** For å fjerne luftbobler trykkes stempelstangen sakte inn for å overføre oppløsningen tilbake i hetteglasset.



Trekk så stempelstangen ut igjen til forskrevet dose.

Hvis det fortsatt er luftbobler i sprøytetuppen, gjentas dette trinnet inntil luftboblene er borte. Ikke rist på sprøyten.

**Advarsel: Ikke** bruk sprøyten hvis det er en stor mengde luftbobler i sprøyten.

**3.6** Snu hetteglasset med sprøyten, hold i hetteglassadapteren og skru sprøyten av hetteglassadapteren.



**3.7** Legg sprøyten på en ren og plan arbeidsflate.

**Advarsel: Ikke** rør sprøytetuppen.

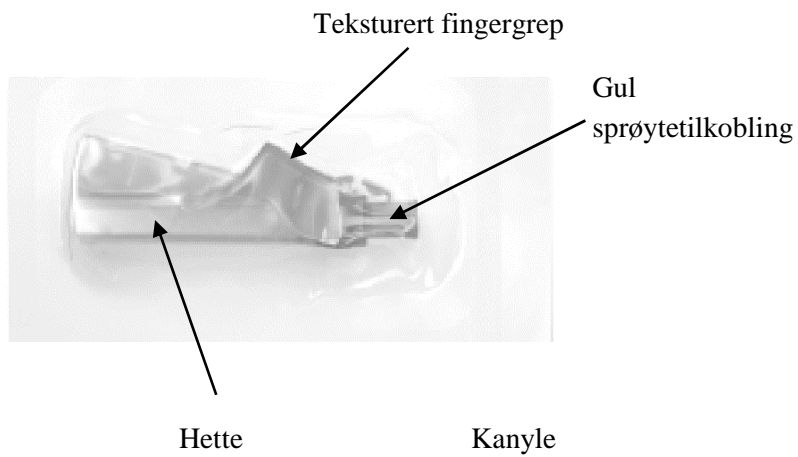
**Advarsel: Ikke** kast hetteglasset.

**Trinn 4**

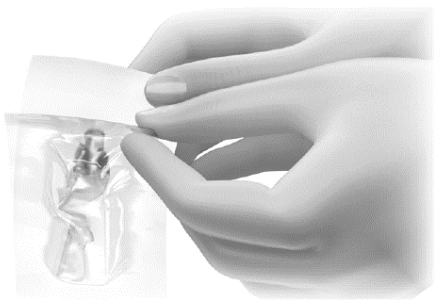
**Forbered kanylen**



## Kanylebeskyttelse



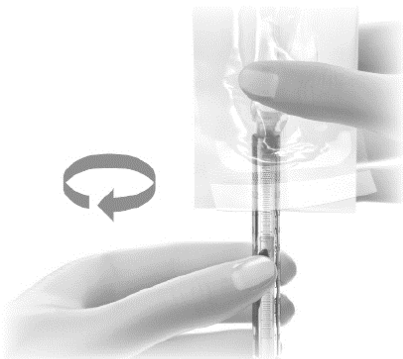
**4.1** Åpne emballasjen med kanylen slik at den gule sprøytetilkoblingen blir synlig.



**Advarsel: Ikke** ta kanylen ut av emballasjen.

**Advarsel: Ikke** rør den gule sprøytetilkoblingen.

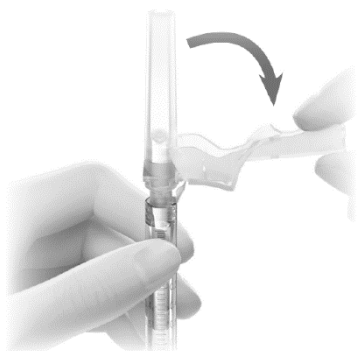
**4.2** Putt sprøytetuppen inn i den gule sprøytetilkoblingen og skru sprøyten til kanylen er festet.



**4.3** Fjern emballasjen rundt kanylen.

**Advarsel: Ikke** fjern den gjennomsiktige kanyleheten.

4.4 Trekk den rosa kanylebeskyttelsen ned mot sprøyten.



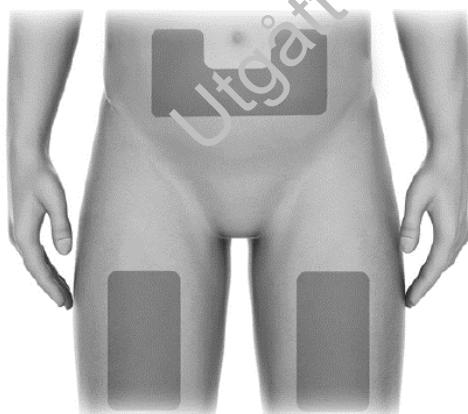
**Advarsel: Ikke** skru den rosa kanylebeskyttelsen av den gule sprøytetilkoblingen.

4.5 Legg sprøyten på en ren og plan arbeidsflate.

<b>Trinn 5</b>	<b>Forbered injeksjonen</b>
----------------	-----------------------------

5.1 Velg et injeksjonssted:

- Øverst på lårene.  
eller
- Nedre mageregion (injiser minst 5 cm fra navlen).

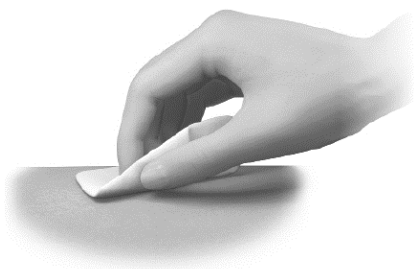


•

Varier injeksjonssted (minst 2,5 cm fra forrige injeksjonssted) hver gang for å redusere rødhet, irritasjon eller andre hudproblemer.

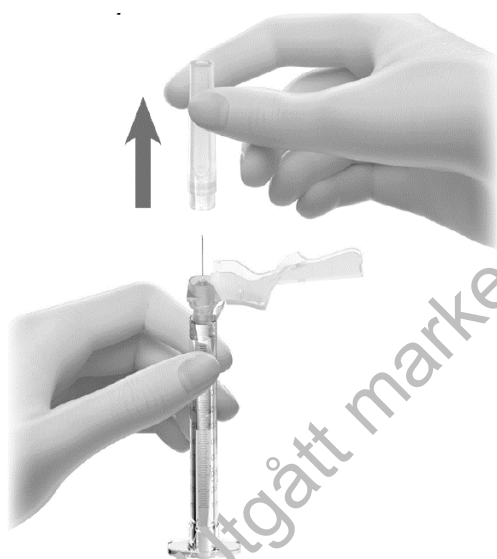
**Advarsel: Ikke** injiser på hud som er sår (øm), rødlig eller hard, på blåmerker, arr eller strekkmerker.

5.2 Vask huden på det valgte injeksjonsstedet med et injeksjonstørk.



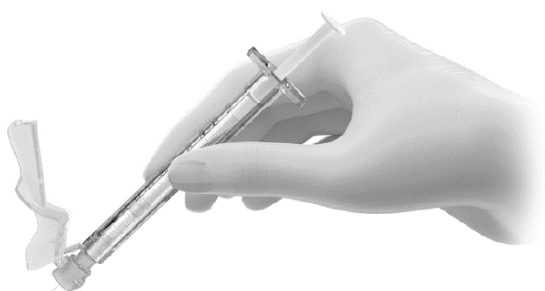
**Advarsel: Ikke** blås på eller rør injeksjonsstedet etter vasking.

5.3 Dra den gjennomsiktige kanyleheten rett av sprøyten og kast den.



**Ikke** sett kanyleheten tilbake på kanylen.

5.4 Hold sprøyten som en blyant med den rosa kanylebeskyttelsen pekende oppover.



## Trinn 6

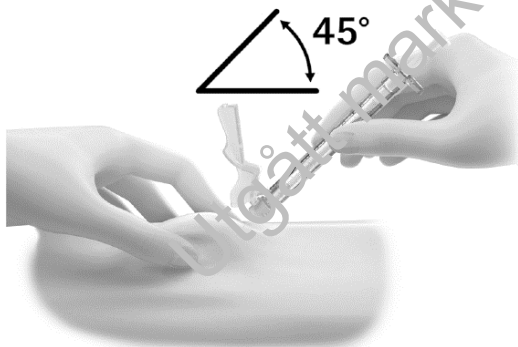
## Sett injeksjonen

**6.1** Klyp forsiktig den nylig rensede huden sammen til en hudfold med den andre hånden.



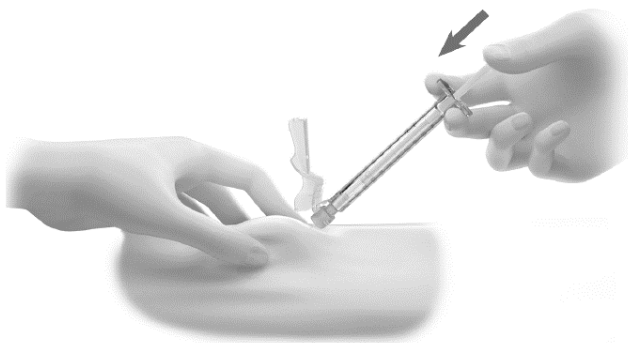
**Advarsel:** Ikke rør injeksjonsstedet.

**6.2** Stikk hele kanylen inn i huden med en rask, kortvarig bevegelse i 45 graders vinkel.



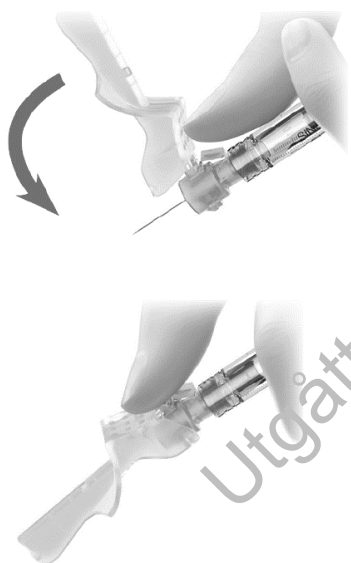
**Merk:** Med erfaring vil du finne en vinkel mellom 45 og 90 grader som er mest komfortabel for deg og barnet ditt.

**6.3** Trykk den hvite stempelstangen helt inn inntil sprøyten er tom.



**6.4** Trekk kanylen ut, påse at dette gjøres i samme vinkel som den ble stukket inn.  
Slipp deretter taket i hudfolden.

**6.5** Sett tommelen eller pekefingeren på det teksturererte fingergrepet og skyv kanylebeskyttelsen over kanylen til du hører eller merker at den låses på plass.



**6.6** Kanylen er nå dekket og sikret. Den kan nå kastes i beholderen for skjærende/stikkende avfall.

**Advarsel:** Kontakt helsepersonell hvis du ikke injiserte en full dose.

**6.7** Hvis det er blod eller væske på injeksjonsstedet, trykk en kompress eller bomullsdott mot huden i 10 sekunder.



**Advarsel: Ikke gni på injeksjonsstedet.**

<b>Trinn 7</b>	<b>Registrer injeksjonen og kast avfall</b>
----------------	---

**7.1** Når du har fullført injeksjonen skal du registrere følgende opplysninger:

- injeksjonssted
- datoen
- mulige problemer
- lot-nummeret på etiketten på hetteglasse



**7.2** Etter bruk, kastes den brukte sprøyten med kanylebeskyttelsen og hetteglasset med hetteglassadapteren i en beholder for skjærende/stikkende avfall.



**Advarsel:** Beholder for skjærende/stikkende avfall skal oppbevares utilgjengelig for barn.

**Advarsel: Ikke** ta vare på ubrukt legemiddel.

**Advarsel: Ikke** kast sprøyten eller hetteglasset i ditt vanlige husholdningsavfall.

Hvis du ikke har en beholder for skjærende/stikkende avfall, kan du bruke følgende husholdningsbeholdere hvis de:

- Er laget av kraftig plast;
- Kan lukkes med et tett lokk som ikke kan punkteres, og hindrer at skarpe gjenstander kan stikke ut,
- Er opprett og stabil under bruk,
- Er lekkasjesikker og
- Er tilstrekkelig merket for å advare om innhold av skjærende/stikkende avfall.

**7.2** Følg lokale retningslinjer for hvordan du skal kaste en full beholder for skjærende/stikkende avfall.

**Ikke** resirkuler beholderen for skjærende/stikkende avfall.

Utgått markedsføringstillatelse