

**ANHANG I**  
**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Imraldi 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Imraldi 40 mg Injektionslösung im Fertigpen

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### Imraldi 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Einzeldosis-Fertigspritze mit 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab.

### Imraldi 40 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Einzeldosis-Fertigpen mit 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab.

Adalimumab ist ein rekombinanter humarer monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters hergestellt wird.

### Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 20,0 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung (Injektion)

Klare bis opaleszierende, farblose bis blassbraune Lösung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

#### Rheumatoide Arthritis

Imraldi ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur

- Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich Methotrexat, angesprochen haben.
- Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.

Imraldi kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden.

Adalimumab reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

## Juvenile idiopathische Arthritis

### *Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis*

Imraldi ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Imraldi kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden (zur Wirksamkeit bei der Monotherapie siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Adalimumab nicht untersucht.

### *Enthesitis-assoziierte Arthritis*

Imraldi ist zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten indiziert, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben (siehe Abschnitt 5.1).

## Axiale Spondyloarthritis

### *Ankylosierende Spondylitis (AS)*

Imraldi ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben.

### *Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS*

Imraldi ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt.

## Psoriasis-Arthritis

Imraldi ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben.

Adalimumab reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung (siehe Abschnitt 5.1) und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

## Psoriasis

Imraldi ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.

## Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Imraldi ist indiziert zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 4 Jahren, die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind.

### Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Imraldi ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Hidradenitis suppurativa (HS) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

### Morbus Crohn

Imraldi ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

### Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Imraldi ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie und einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

### Colitis ulcerosa

Imraldi ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

### Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

Imraldi wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroiden und/oder 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

### Uveitis

Imraldi ist indiziert zur Behandlung der nicht infektiösen Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf Kortikosteroide angesprochen haben, eine Kortikosteroid sparende Behandlung benötigen oder für die eine Behandlung mit Kortikosteroiden nicht geeignet ist.

### Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Imraldi ist indiziert zur Behandlung der chronischen nicht infektiösen Uveitis anterior bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder für die eine konventionelle Therapie nicht geeignet ist.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit Imraldi sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krankheitszuständen, für die Imraldi indiziert ist, eingeleitet und überwacht werden. Augenärzten wird angeraten, vor der Einleitung einer Imraldi-Therapie einen entsprechenden Spezialisten zurate zu

ziehen (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, die mit Imraldi behandelt werden, sollte der Patientenpass ausgehändigt werden.

Nach einer entsprechenden Einweisung in die Injektionstechnik können Patienten Imraldi selbst injizieren, falls ihr Arzt dies für angemessen hält und medizinische Nachuntersuchungen nach Bedarf erfolgen.

Während der Behandlung mit Imraldi sollten andere Begleittherapien (z. B. Glukokortikoide und/oder Immunsuppressiva) optimiert werden.

### Dosierung

#### *Rheumatoide Arthritis*

Bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis beträgt die empfohlene Dosis von Imraldi 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird. Die Anwendung von Methotrexat sollte während der Behandlung mit Imraldi fortgesetzt werden.

Die Gabe von Glukokortikoiden, Salizylaten, nicht steroidalen Antiphlogistika (NSAR) oder Analgetika kann während der Behandlung mit Imraldi fortgesetzt werden. Beziiglich der Kombination mit anderen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika als Methotrexat siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Einige der Patienten, die ausschließlich mit Adalimumab behandelt werden und nur unzureichend auf Imraldi 40 mg jede zweite Woche ansprechen, könnten von einer Erhöhung der Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals überdacht werden.

### Dosisunterbrechung

Eine Dosisunterbrechung kann erforderlich sein, z. B. vor einer Operation oder beim Auftreten einer schweren Infektion.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass nach einer Unterbrechung von 70 Tagen oder länger die Wiederaufnahme der Adalimumab-Therapie zu der gleichen Größenordnung des klinischen Ansprechens und einem ähnlichen Sicherheitsprofil wie vor der Dosisunterbrechung führte.

#### *Ankylosierende Spondylitis, axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS und Psoriasis-Arthritis*

Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS oder bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis beträgt die empfohlene Dosis von Imraldi 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals überdacht werden.

### *Psoriasis*

Die empfohlene Dosierung von Imraldi für erwachsene Patienten mit Psoriasis beträgt 80 mg Adalimumab, subkutan als Induktionsdosis verabreicht, gefolgt von 40 mg Adalimumab subkutan jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis.

Bei Patienten, die 16 Wochen lang nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte eine Weiterbehandlung sorgfältig geprüft werden.

Nach 16 Wochen kann bei Patienten, die unzureichend auf Imraldi 40 mg jede zweite Woche ansprechen, eine Erhöhung der Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche von Nutzen sein. Bei Patienten, die auch nach Erhöhung der Dosis unzureichend ansprechen, sollten Nutzen und Risiko einer fortgesetzten Behandlung mit 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche abgewogen werden (siehe Abschnitt 5.1). Bei Erreichen eines ausreichenden Ansprechens mit 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche, kann die Dosis anschließend auf 40 mg jede zweite Woche reduziert werden.

#### *Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)*

Die empfohlene Dosis von Imraldi für erwachsene Patienten mit Hidradenitis suppurativa (HS) beträgt anfänglich 160 mg an Tag 1 (verabreicht als vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg zwei Wochen später an Tag 15 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages). Zwei Wochen später (Tag 29) wird die Behandlung mit einer Dosis von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages) fortgesetzt. Falls notwendig, kann eine Antibiotikatherapie während der Behandlung mit Imraldi weitergeführt werden. Es wird empfohlen, dass die Patienten während der Behandlung mit Imraldi täglich eine topische antiseptische Waschlösung an ihren HS-Läsionen anwenden.

Eine Fortsetzung der Therapie länger als 12 Wochen sollte sorgfältig abgewogen werden bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne keine Verbesserung zeigen.

Sollte die Behandlung unterbrochen werden, kann die Behandlung mit Imraldi 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung sollten regelmäßig beurteilt werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Morbus Crohn*

Die empfohlene Induktionsdosis für Imraldi beträgt bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem Morbus Crohn 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann die Dosis auf 160 mg in Woche 0 (verabreicht als vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) gefolgt von 80 mg in Woche 2 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages) erhöht werden, allerdings sollte beachtet werden, dass dies das Risiko für unerwünschte Ereignisse während der Therapieeinleitung erhöht.

Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche. Wenn Imraldi abgesetzt wurde, kann es erneut verabreicht werden, wenn die Anzeichen und Symptome der Erkrankung wieder auftreten. Zu einer erneuten Verabreichung nach mehr als 8 Wochen seit der letzten Dosis liegen nur wenige Erfahrungen vor.

Während der Erhaltungstherapie können Glukokortikoide gemäß den klinischen Empfehlungen ausgeschlichen werden.

Patienten, bei deren Behandlung mit Imraldi 40 mg jede zweite Woche ein Wirkverlust auftritt, können von einer Erhöhung der Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren.

Einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, können von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine weitere Behandlung von

Patienten, die in diesem Zeitraum nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte sorgfältig abgewogen werden.

#### *Colitis ulcerosa*

Die empfohlene Induktionsdosis für Imraldi beträgt bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa 160 mg in Woche 0 (verabreicht als vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) und 80 mg in Woche 2 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages). Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche.

Während der Erhaltungstherapie können Glukokortikoide gemäß den klinischen Empfehlungen ausgeschlichen werden.

Patienten, bei deren Behandlung mit Imraldi 40 mg jede zweite Woche ein Wirkverlust auftritt, können von einer Erhöhung der Dosis auf 40 mg Imraldi jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren.

Die vorhandenen Daten legen nahe, dass ein klinisches Ansprechen gewöhnlich innerhalb von 2 bis 8 Behandlungswochen erreicht wird. Bei Patienten, die in dieser Zeit nicht ansprechen, sollte die Behandlung mit Imraldi nicht fortgesetzt werden.

#### *Uveitis*

Die empfohlene Dosierung von Imraldi für erwachsene Patienten mit Uveitis beträgt 80 mg als Induktionsdosis, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Einleitung von Imraldi als Monotherapie vor. Die Behandlung mit Imraldi kann in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder anderen nicht biologischen Immunsuppressiva eingeleitet werden. Eine begleitende Anwendung von Kortikosteroiden kann gemäß gängiger klinischer Praxis ab zwei Wochen nach der Einleitung der Behandlung mit Imraldi ausgeschlichen werden.

Es wird empfohlen, Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung jährlich zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.1).

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

##### *Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen*

Adalimumab wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Eine Dosisempfehlung kann nicht gegeben werden.

##### *Kinder und Jugendliche*

Imraldi Fertigspritze und Fertigpen stehen nur als 40 mg-Dosis zur Verfügung. Es ist daher nicht möglich, Imraldi Fertigspritze und Fertigpen bei Kindern und Jugendlichen anzuwenden, die weniger als eine volle 40 mg-Dosis benötigen. Ist eine andere Dosis erforderlich, sind andere Darreichungsformen, die eine solche Dosierung ermöglichen, anzuwenden.

##### *Juvenile idiopathische Arthritis*

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ab einem Alter von 2 Jahren

Die empfohlene Dosis von Imraldi wird für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis ab einem Alter von 2 Jahren anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 1). Imraldi wird jede zweite Woche subkutan injiziert.

**Tabelle 1**  
**Imraldi-Dosis für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis**

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
10 kg bis < 30 kg	20 mg jede zweite Woche
≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche

Ein klinisches Ansprechen wird üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals sorgfältig überdacht werden.

Es gibt in diesem Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von Adalimumab bei Kindern unter 2 Jahren.

#### Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die empfohlene Dosis von Imraldi für Patienten mit Enthesitis-assozierter Arthritis ab einem Alter von 6 Jahren wird anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 2). Imraldi wird jede zweite Woche subkutan injiziert.

**Tabelle 2**  
**Imraldi-Dosis für Patienten mit Enthesitis-assozierter Arthritis**

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
15 kg bis < 30 kg	20 mg jede zweite Woche
≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche

Adalimumab wurde bei Patienten mit Enthesitis-assozierter Arthritis, die jünger als 6 Jahre sind, nicht untersucht.

#### Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Imraldi-Dosis wird für Patienten mit Plaque-Psoriasis im Alter von 4 bis 17 Jahren anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 3). Imraldi wird subkutan injiziert.

**Tabelle 3**  
**Imraldi-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis**

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
15 kg bis < 30 kg	Anfangsdosis von 20 mg, gefolgt von einer Dosis von 20 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis
≥ 30 kg	Anfangsdosis von 40 mg, gefolgt von einer Dosis von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis

Die Fortsetzung der Therapie länger als 16 Wochen sollte bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne nicht ansprechen, sorgfältig abgewogen werden.

Wenn die Wiederaufnahme der Therapie mit Imraldi angezeigt ist, sollte bezüglich Dosis und Behandlungsdauer die oben beschriebene Anleitung befolgt werden.

Die Sicherheit von Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis wurde für durchschnittlich 13 Monate beurteilt.

Es gibt in diesem Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von Adalimumab bei Kindern unter 4 Jahren.

*Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Kindern und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 30 kg)*

Es gibt keine klinischen Studien mit Adalimumab bei jugendlichen Patienten mit Hidradenitis suppurativa (HS). Die Dosierung von Adalimumab bei diesen Patienten wurde in pharmakokinetischen Modellen und Simulationen bestimmt (siehe Abschnitt 5.2).

Die empfohlene Dosis von Imraldi beträgt 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg jede zweite Woche ab Woche 1 als subkutane Injektion.

Bei jugendlichen Patienten, die unzureichend auf 40 mg Imraldi jede zweite Woche ansprechen, kann eine Erhöhung der Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erwogen werden.

Falls notwendig, kann eine Antibiotikatherapie während der Behandlung mit Imraldi weitergeführt werden. Es wird empfohlen, dass die Patienten während der Behandlung mit Imraldi täglich eine topische antiseptische Waschlösung an ihren HS-Läsionen anwenden.

Eine Fortsetzung der Therapie länger als 12 Wochen sollte sorgfältig abgewogen werden bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne keine Verbesserung zeigen.

Sollte die Behandlung unterbrochen werden, kann die Behandlung mit Imraldi 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Nutzen und Risiko einer fortgesetzten Langzeitbehandlung sollten regelmäßig beurteilt werden (siehe Daten zu Erwachsenen in Abschnitt 5.1).

Es gibt in diesem Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von Adalimumab bei Kindern unter 12 Jahren.

#### *Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen*

Die empfohlene Dosis von Imraldi für Patienten mit Morbus Crohn im Alter von 6 bis 17 Jahren wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 4). Imraldi wird subkutan injiziert.

**Tabelle 4**  
**Imraldi-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Morbus Crohn**

Gewicht des Patienten	Anfangsdosis	Erhaltungsdosis, beginnend in Woche 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2</li> </ul> <p>In Fällen, in denen ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich ist, kann – unter Berücksichtigung, dass bei einer höheren Induktionsdosis auch das Risiko für Nebenwirkungen höher sein kann – folgende Dosis angewandt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2</li> </ul>	20 mg jede zweite Woche
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2</li> </ul> <p>In Fällen, in denen ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich ist, kann – unter Berücksichtigung, dass bei einer höheren Induktionsdosis auch das Risiko für Nebenwirkungen höher sein kann – folgende Dosis angewandt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2</li> </ul>	40 mg jede zweite Woche

Patienten, die unzureichend ansprechen, können unter Umständen von einer Erhöhung der Dosis profitieren:

- < 40 kg: 20 mg jede Woche
- ≥ 40 kg: 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche

Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der bis Woche 12 nicht angesprochen hat, nochmals sorgfältig überdacht werden.

Es gibt in diesem Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von Adalimumab bei Kindern unter 6 Jahren.

#### *Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen*

Die empfohlene Dosis von Imraldi für Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit Colitis ulcerosa wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 5). Imraldi wird subkutan injiziert.

**Tabelle 5. Imraldi-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Colitis ulcerosa**

Gewicht des Patienten	Anfangsdosis	Erhaltungsdosis, beginnend in Woche 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg in Woche 0 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages) und</li> <li>• 40 mg in Woche 2 (verabreicht als eine Injektion von 40 mg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg jede zweite Woche</li> </ul>
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg in Woche 0 (verabreicht als vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) und</li> <li>• 80 mg in Woche 2 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg jede zweite Woche</li> </ul>

\* Kinder, die 18 Jahre alt werden, während sie mit Imraldi behandelt werden, sollten die jeweils verordnete Erhaltungsdosis beibehalten.

Die Fortsetzung der Therapie länger als 8 Wochen sollte bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne keine Anzeichen eines Ansprechens aufweisen, sorgfältig abgewogen werden.

Es gibt in dieser Indikation keinen relevanten Nutzen von Imraldi bei Kindern, die jünger als 6 Jahre sind.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Imraldi auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

#### *Psoriasis-Arthritis und axiale Spondyloarthritis, einschließlich ankylosierender Spondylitis*

Es gibt in den Anwendungsgebieten ankylosierende Spondylitis und Psoriasis-Arthritis keinen relevanten Nutzen von Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen.

#### *Uveitis bei Kindern und Jugendlichen*

Die empfohlene Dosis von Imraldi bei Kindern und Jugendlichen mit Uveitis ab einem Alter von 2 Jahren wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 6). Imraldi wird subkutan injiziert.

Es gibt keine Erfahrungen für die Behandlung der Uveitis bei Kindern und Jugendlichen mit Adalimumab ohne die gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat.

**Tabelle 6**  
Imraldi-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Uveitis

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
< 30 kg	20 mg jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat
≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat

Wenn mit der Imraldi-Therapie begonnen wird, kann eine Woche vor Beginn der Erhaltungstherapie eine Induktionsdosis von 40 mg bei Patienten < 30 kg bzw. 80 mg bei Patienten ≥ 30 kg verabreicht werden. Zur Anwendung einer Adalimumab-Induktionsdosis bei Kindern < 6 Jahren sind keine klinischen Daten vorhanden (siehe Abschnitt 5.2).

Für diese Indikation gibt es bei Kindern, die jünger als 2 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Adalimumab.

Es wird empfohlen, Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung jährlich zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.1).

#### Art der Anwendung

Imraldi wird mittels subkutaner Injektion verabreicht. Die vollständige Anweisung für die Anwendung findet sich in der Packungsbeilage.

Um eine volle Dosis von 40 mg anzuwenden, stehen den Patienten eine 40 mg-Fertigspritze und ein 40 mg-Fertigpen zur Verfügung.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV) (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

##### Infektionen

Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, sind für schwere Infektionen empfänglicher. Eine beeinträchtigte Lungenfunktion kann das Risiko für die Entwicklung von Infektionen erhöhen. Patienten müssen daher im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, während und nach der Behandlung mit Imraldi engmaschig überwacht werden. Da die Elimination von Adalimumab bis zu vier Monate dauern kann, sollte die Überwachung während dieses Zeitraums fortgesetzt werden.

Eine Behandlung mit Imraldi sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, erst eingeleitet werden, wenn die Infektionen unter Kontrolle sind. Bei Patienten, die Tuberkulose ausgesetzt waren und bei Patienten, die in Hochrisikogebiete von Tuberkulose oder von endemischen Mykosen wie z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose gereist sind, müssen vor Beginn der Therapie Risiko und Vorteile einer Behandlung mit Imraldi sorgfältig überdacht werden (siehe *Andere opportunistische Infektionen*).

Patienten, bei denen sich unter Behandlung mit Imraldi eine neue Infektion entwickelt, sollten engmaschig beobachtet werden und sich einer vollständigen diagnostischen Beurteilung unterziehen. Tritt bei einem Patienten eine schwere Infektion oder Sepsis neu auf, sollte Imraldi so lange abgesetzt werden und eine geeignete antibakterielle oder antimykotische Therapie eingeleitet werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist.

Der behandelnde Arzt sollte die Anwendung von Imraldi bei Patienten mit anamnestisch bekannten rezidivierenden Infektionen sowie mit Grunderkrankungen und Begleitmedikationen, die das

Entstehen von Infektionen begünstigen, darunter auch die gleichzeitige medikamentöse Behandlung mit Immunsuppressiva, mit Vorsicht abwägen.

### *Schwere Infektionen*

Schwere Infektionen einschließlich Sepsis aufgrund von bakteriellen, mykobakteriellen, invasiven Pilz-, Parasiten-, viralen oder anderen opportunistischen Infektionen, wie z. B. Listeriose, Legionellose und Pneumocystisinfektion, sind im Zusammenhang mit Adalimumab beschrieben worden.

Andere schwere Infektionen in klinischen Studien schließen Pneumonie, Pyelonephritis, septische Arthritis und Septikämie ein. Über Hospitalisierung oder Todesfälle in Verbindung mit Infektionen wurde berichtet.

### *Tuberkulose*

Es gab Berichte von Tuberkulose, einschließlich Reaktivierung und Tuberkuloseneuerkrankungen, bei Patienten, die Adalimumab erhielten. Die Berichte umfassten pulmonale und extrapulmonale (d. h. disseminierte) Tuberkulosefälle.

Vor Beginn der Behandlung mit Imraldi müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Zu dieser Untersuchung sollte eine eingehende medizinische Anamnese des Patienten gehören. Diese sollte eine persönliche Tuberkulosevorerkrankung, mögliche frühere Kontakte zu Personen mit aktiver Tuberkulose und eine frühere bzw. derzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva abklären. Geeignete Screeningtests (d. h. Tuberkulin Hauttest und Röntgen-Thoraxaufnahme) sollten bei allen Patienten durchgeführt werden (nationale Empfehlungen sollten befolgt werden). Es wird empfohlen, die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests auf dem Patientenpass zu dokumentieren. Verschreibende Ärzte werden an das Risiko der falsch negativen Ergebnisse des Tuberkulin Hauttests, insbesondere bei schwer erkrankten oder immunsupprimierten Patienten, erinnert.

Wird eine aktive Tuberkulose diagnostiziert, darf die Behandlung mit Imraldi nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

In allen nachstehend beschriebenen Situationen sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Imraldi-Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Bei Verdacht auf latente Tuberkulose sollte ein in der Tuberkulosebehandlung erfahrener Arzt aufgesucht werden.

Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss vor der ersten Gabe von Imraldi eine geeignete Tuberkuloseprophylaxe entsprechend den nationalen Empfehlungen begonnen werden.

Eine Tuberkuloseprophylaxe vor Beginn der Behandlung mit Imraldi sollte ebenfalls bei Patienten erwogen werden, bei denen trotz negativem Tuberkulosetest mehrere oder signifikante Risikofaktoren für Tuberkulose gegeben sind und bei Patienten mit anamnestisch bekannter latenter oder aktiver Tuberkulose, wenn unklar ist, ob eine adäquate Behandlung durchgeführt wurde.

Trotz Tuberkuloseprophylaxe sind Fälle von Tuberkulosereaktivierung bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, aufgetreten. Einige Patienten, die zuvor erfolgreich gegen aktive Tuberkulose behandelt worden waren, entwickelten unter der Behandlung mit Adalimumab erneut eine Tuberkulose.

Die Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, falls es während oder nach der Behandlung mit Imraldi zu klinischen Anzeichen/Symptomen kommt, die auf eine Tuberkuloseinfektion hinweisen (z. B. anhaltender Husten, Kräfteschwund/Gewichtsverlust, leicht erhöhte Körpertemperatur, Teilnahmslosigkeit).

### *Andere opportunistische Infektionen*

Opportunistische Infektionen, einschließlich invasiver Pilzinfektionen, wurden bei Patienten beobachtet, die Adalimumab erhielten. Diese Infektionen wurden nicht lückenlos bei Patienten erkannt, die TNF-Antagonisten anwendeten. Dies führte zu Verzögerungen bei der geeigneten Therapie, manchmal mit tödlichem Ausgang.

Bei Patienten, die Anzeichen oder Symptome wie z. B. Fieber, Unwohlsein, Gewichtsverlust, Schweißausbrüche, Husten, Atemnot und/oder Lungeninfiltrate oder eine andere schwere systemische Erkrankung mit oder ohne gleichzeitigem Schock entwickeln, ist eine invasive Pilzinfektion zu befürchten. Die Verabreichung von Imraldi muss sofort unterbrochen werden. Bei diesen Patienten sollten die Diagnose und die Einleitung einer empirischen Antimykotikatherapie mit einem Arzt abgesprochen werden, der in der Behandlung von Patienten mit invasiven Pilzinfektionen Erfahrung hat.

### Hepatitis-B-Reaktivierung

Die Reaktivierung einer Hepatitis B trat bei Patienten auf, die einen TNF-Antagonisten, einschließlich Adalimumab, erhielten und chronische Träger dieses Virus waren (d. h. HBsAg-positiv). Einige Fälle nahmen einen tödlichen Ausgang. Patienten müssen vor Beginn der Therapie mit Imraldi auf eine HBV-Infektion untersucht werden. Patienten, die positiv auf eine Hepatitis-B-Infektion getestet wurden, sollten Rücksprache mit einem Arzt halten, der Fachkenntnisse zur Behandlung von Hepatitis B hat.

Träger von HBV, die eine Behandlung mit Imraldi benötigen, müssen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion sowohl während der gesamten Therapie als auch mehrere Monate nach Beendigung der Therapie überwacht werden. Es gibt keine ausreichenden Daten zur Vorbeugung einer HBV-Reaktivierung durch eine antivirale Therapie bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden und Träger von HBV sind. Patienten, bei denen eine HBV-Reaktivierung auftritt, müssen Imraldi absetzen, und eine effektive antivirale Therapie mit geeigneter unterstützender Behandlung muss eingeleitet werden.

### Neurologische Ereignisse

TNF-Antagonisten, einschließlich Adalimumab, wurden in seltenen Fällen mit dem neuen Auftreten oder der Verstärkung der klinischen Symptomatik und/oder dem radiologischen Nachweis von demyelinisierenden Erkrankungen im zentralen Nervensystem, einschließlich multipler Sklerose und Optikusneuritis, und demyelinisierenden Erkrankungen im peripheren Nervensystem, einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, in Verbindung gebracht. Die Verordnung von Imraldi sollte bei Patienten mit vorbestehenden oder beginnenden demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS oder des peripheren Nervensystems vom verschreibenden Arzt sorgfältig abgewogen werden. Tritt eine dieser Erkrankungen auf, sollte in Betracht gezogen werden Imraldi abzusetzen. Es besteht ein bekannter Zusammenhang zwischen einer Uveitis intermedia und demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS. Patienten mit nicht infektiöser Uveitis intermedia sollten vor der Einleitung einer Imraldi-Therapie und regelmäßig während der Behandlung neurologisch untersucht werden, um vorbestehende oder beginnende demyelinisierende Erkrankungen des ZNS zu erfassen.

### Allergische Reaktionen

In klinischen Studien waren schwerwiegende allergische Reaktionen in Verbindung mit Adalimumab selten. Nicht schwerwiegende allergische Reaktionen im Zusammenhang mit Adalimumab wurden in klinischen Studien gelegentlich beobachtet. Es gibt Berichte zum Auftreten von schwerwiegenden allergischen Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, nach Verabreichung von Adalimumab. Falls eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwerwiegende allergische Reaktionen auftreten, sollte Imraldi sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

## Immunsuppression

In einer Studie mit 64 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Adalimumab behandelt wurden, ergab sich kein Beleg für eine Abschwächung der Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ, für eine Abnahme der Immunglobulkonzentration oder für Veränderungen der Zahl von Effektor-T-, B-, NK-Zellen, Monozyten/Makrophagen und neutrophilen Granulozyten.

## Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Innerhalb kontrollierter Phasen von klinischen Studien wurden bei Patienten unter TNF-Antagonisten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr Fälle von malignen Erkrankungen, einschließlich Lymphome, beobachtet. Allerdings war das Auftreten selten. In der Phase nach Markteinführung wurden Fälle von Leukämie bei Patienten, die mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, berichtet. Die Risikoeinschätzung wird dadurch erschwert, dass bei Patienten mit langjährig bestehender rheumatoider Arthritis und hoch aktiver entzündlicher Erkrankung ein erhöhtes Grundrisiko für Lymphome und Leukämie besteht. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand kann ein mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen, Leukämie und anderen malignen Erkrankungen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden.

Maligne Erkrankungen, von denen einige tödlich waren, wurden bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis 22 Jahre), die mit TNF-Antagonisten behandelt wurden (Therapieeinleitung ≤ 18 Jahre), einschließlich Adalimumab in der Phase nach Markteinführung, berichtet. Annähernd die Hälfte der Fälle waren Lymphome. Die anderen Fälle stellten eine Vielfalt verschiedener maligner Erkrankungen dar und umfassten auch seltene maligne Erkrankungen, die üblicherweise mit Immunsuppression in Verbindung gebracht werden. Ein Risiko für die Entwicklung maligner Erkrankungen kann bei Kindern und Jugendlichen unter der Behandlung mit TNF-Antagonisten nicht ausgeschlossen werden.

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen beobachtet. Diese seltene Form eines T-Zell-Lymphoms hat einen sehr aggressiven Krankheitsverlauf und führt in der Regel zum Tode. Einige der hepatosplenalen T-Zell-Lymphome sind bei jungen Erwachsenen aufgetreten, die Adalimumab in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zur Behandlung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung erhielten. Ein mögliches Risiko von Adalimumab in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin sollte sorgfältig geprüft werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten, die mit Imraldi behandelt werden, ein Risiko für die Entwicklung eines hepatosplenalen T-Zell-Lymphoms besteht (siehe Abschnitt 4.8).

Es wurden keine Studien durchgeführt, in die Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Vorgesichte eingeschlossen wurden oder in denen die Behandlung mit Adalimumab bei Patienten fortgesetzt wurde, nachdem sich eine maligne Erkrankung entwickelte. Daher sollte zusätzliche Vorsicht bei der Behandlung dieser Patienten mit Adalimumab angewandt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Alle Patienten, insbesondere Patienten mit einer intensiven immunsuppressiven Therapie in der Vorgesichte oder Psoriasispatienten, die zuvor eine PUVA-Therapie erhalten haben, sollten vor und während der Behandlung mit Imraldi auf das Vorliegen von nicht melanomartigen Hauttumoren untersucht werden. Ebenso wurde das Auftreten von Melanomen und Merkelzellkarzinomen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten einschließlich Adalimumab behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

In einer exploratorischen klinischen Studie zur Evaluierung der Anwendung eines anderen TNF-Antagonisten, Infliximab, bei Patienten mit mäßiger bis schwerer chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) wurden bei mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr maligne Erkrankungen, meistens der Lunge oder des Kopfes und Halses, berichtet. Alle Patienten waren in der Vorgesichte starke Raucher. Daher müssen TNF-Antagonisten

bei COPD-Patienten mit Vorsicht angewendet werden, ebenso bei Patienten mit erhöhtem Risiko für maligne Erkrankungen als Folge starken Rauchens.

Nach der aktuellen Datenlage ist nicht bekannt, ob eine Adalimumab-Behandlung das Risiko für die Entwicklung von Dysplasien oder kolorektalen Karzinomen beeinflusst. Alle Patienten mit Colitis ulcerosa, die ein erhöhtes Risiko für Dysplasien oder kolorektales Karzinom haben (z. B. Patienten mit lange bestehender Colitis ulcerosa oder primär sklerosierender Cholangitis), oder die eine Vorgesichte für Dysplasie oder kolorektales Karzinom hatten, sollten vor der Therapie und während des Krankheitsverlaufs in regelmäßigen Intervallen auf Dysplasien untersucht werden. Die Untersuchung sollte Koloskopie und Biopsien entsprechend der nationalen Empfehlungen umfassen.

### Hämatologische Reaktionen

Im Zusammenhang mit TNF-Antagonisten wurde in seltenen Fällen über das Auftreten von Panzytopenie, einschließlich aplastischer Anämie, berichtet. Unerwünschte Ereignisse des blutbildenden Systems, einschließlich medizinisch signifikanter Zytopenie (z. B. Thrombozytopenie, Leukopenie), wurden unter Adalimumab berichtet. Alle Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort einen Arzt aufsuchen sollten, wenn sie unter der Imraldi-Therapie Anzeichen und Symptome entwickeln, die auf eine Blutdyskrasie hindeuten (z. B. anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutung, Blässe). Bei Patienten mit bestätigten signifikanten hämatologischen Abnormalitäten sollte eine Unterbrechung der Imraldi-Therapie in Betracht gezogen werden.

### Impfungen

Vergleichbare Antikörperantworten auf einen 23-valenten Standardpneumokokkenimpfstoff und einen trivalenten Influenzaimpfstoff wurden in einer Studie bei 226 Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, die mit Adalimumab oder Placebo behandelt wurden, beobachtet. Es liegen keine Daten vor über eine sekundäre Infektionsübertragung durch Lebendimpfstoffe bei Patienten, die Adalimumab erhielten.

Bei pädiatrischen Patienten wird empfohlen, nach Möglichkeit alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den gegenwärtigen Richtlinien vor Therapiebeginn mit Adalimumab auf den aktuellen Stand zu bringen.

Patienten können gleichzeitig zur Adalimumab-Therapie Impfungen erhalten, mit Ausnahme von Lebendimpfstoffen. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. BCG-Vakzine) an Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, wird nicht vor Ablauf von 5 Monaten nach der letzten Anwendung von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft empfohlen.

### Dekompensierte Herzinsuffizienz

In einer klinischen Studie mit einem anderen TNF-Antagonisten wurden eine Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz sowie eine Erhöhung der damit einhergehenden Mortalität beobachtet. Bei mit Adalimumab behandelten Patienten wurden ebenfalls Fälle einer Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz berichtet. Imraldi sollte bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I/II) mit Vorsicht eingesetzt werden. Imraldi darf nicht bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Imraldi muss bei Patienten, die neue oder sich verschlechternde Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz entwickeln, abgesetzt werden.

### Autoimmunprozesse

Die Behandlung mit Imraldi kann zur Bildung von Autoantikörpern führen. Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Adalimumab auf die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen ist nicht bekannt. Entwickelt ein Patient nach der Behandlung mit Imraldi Symptome, die auf ein lupusähnliches Syndrom hindeuten und wird positiv auf Antikörper gegen doppelsträngige DNA getestet, darf die Behandlung mit Imraldi nicht weitergeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

## Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten

In klinischen Studien wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Anakinra und einem anderen TNF-Antagonisten, Etanercept, schwere Infektionen beobachtet, wobei die Kombinationstherapie im Vergleich zur Etanercept-Monotherapie keinen zusätzlichen klinischen Nutzen aufwies. Aufgrund der Art der unerwünschten Ereignisse, die unter der Kombinationstherapie mit Etanercept und Anakinra beobachtet wurden, könnten ähnliche Toxizitäten auch aus der Kombination von Adalimumab und Anakinra nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Adalimumab mit anderen biologischen DMARDs (z. B. Anakinra und Abatacept) oder anderen TNF-Antagonisten wird aufgrund des möglichen erhöhten Infektionsrisikos und anderer möglicher pharmakologischer Interaktionen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

## Operationen

Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit von Adalimumab im Rahmen von operativen Eingriffen vor. Bei der Planung von operativen Eingriffen sollte die lange Halbwertszeit von Adalimumab berücksichtigt werden. Patienten, die während der Therapie mit Imraldi operiert werden, sollten im Hinblick auf Infektionen engmaschig überwacht und geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit von Adalimumab im Rahmen von Gelenkersatzoperationen vor.

## Dünndarmstenose

Ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung bei Morbus Crohn kann ein Hinweis für eine fibrotische Stenose sein, die gegebenenfalls chirurgisch behandelt werden sollte. Nach den verfügbaren Daten scheint Adalimumab eine Stenose weder zu verschlimmern noch zu verursachen.

## Ältere Patienten

Die Häufigkeit von schweren Infektionen war bei mit Adalimumab behandelten Patienten über 65 Jahren höher (3,7 %) als bei solchen unter 65 Jahren (1,5 %). Einige nahmen einen tödlichen Verlauf. Bei der Behandlung älterer Patienten sollte auf das Risiko von Infektionen besonders geachtet werden.

## Kinder und Jugendliche

Zu Impfungen siehe oben.

## Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

### *Sorbitol*

Dieses Arzneimittel enthält 20 mg Sorbitol pro Fertigspritze/Fertigpen. Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten.

### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,8-ml-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Adalimumab wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Psoriasis-Arthritis sowohl als Monotherapie als auch in der Kombination mit Methotrexat untersucht. Die Bildung von Antikörpern war bei gleichzeitiger Anwendung von Adalimumab und Methotrexat niedriger als unter Monotherapie. Die Anwendung von Adalimumab

ohne Methotrexat führte zu einer gesteigerten Bildung von Antikörpern, einer erhöhten *Clearance* und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab (siehe Abschnitt 5.1).

Die Kombination von Imraldi und Anakinra wird nicht empfohlen (siehe in Abschnitt 4.4 „Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten“).

Die Kombination von Imraldi und Abatacept wird nicht empfohlen (siehe in Abschnitt 4.4 „Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten“).

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden in Erwägung ziehen und diese für mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Imraldi fortführen.

### Schwangerschaft

Die Auswertung einer großen Anzahl (etwa 2.100) prospektiv erfasster Schwangerschaften mit Exposition gegenüber Adalimumab und mit Lebendgeburten bekannten Ausgangs deutete nicht auf eine erhöhte Rate von Missbildungen bei Neugeborenen hin. Bei über 1.500 dieser Schwangerschaften fand die Exposition während des ersten Trimesters statt.

Folgende Probanden wurden in eine prospektive Kohortenstudie eingeschlossen: 257 Frauen mit rheumatoider Arthritis (RA) oder Morbus Crohn (MC), die mindestens während des ersten Trimesters mit Adalimumab behandelt wurden, sowie 120 Frauen mit RA oder MC, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war die Prävalenz schwerwiegender Geburtsfehler. Der Anteil an Schwangerschaften mit mindestens einem lebend geborenen Kind, das einen schwerwiegenden Geburtsfehler hatte, betrug 6/69 (8,7 %) bei mit Adalimumab behandelten Patientinnen mit RA, 5/74 (6,8 %) bei unbehandelten Frauen mit RA (nicht bereinigte OR 1,31; 95 % CI 0,38 - 4,52); 16/152 (10,5 %) bei mit Adalimumab behandelten Patientinnen mit MC und 3/32 (9,4 %) bei unbehandelten Frauen mit MC (nicht bereinigte OR 1,14; 95 % CI 0,31 - 4,16). Die bereinigte OR (die Unterschiede bei Baseline miteinbezieht) betrug für RA und MC zusammen insgesamt 1,10 (95 % CI 0,45 – 2,73). Es gab keine eindeutigen Unterschiede zwischen den mit Adalimumab behandelten und den nicht mit Adalimumab behandelten Frauen im Hinblick auf die sekundären Endpunkte Spontanaborte, geringfügige Geburtsfehler, Frühgeburten, Geburtsgröße und schwerwiegende oder opportunistische Infektionen. Es wurden keine Totgeburten oder maligne Erkrankungen berichtet. Die Auswertung der Daten kann durch die methodologischen Einschränkungen der Registerstudie beeinflusst sein, darunter eine kleine Fallzahl und ein nicht randomisiertes Design.

Eine Studie zur Entwicklungstoxizität an Affen ergab keine Hinweise auf eine maternale Toxizität, Embryotoxizität oder Teratogenität. Präklinische Daten zur postnatalen Toxizität von Adalimumab liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Anwendung von Adalimumab während der Schwangerschaft könnten wegen der TNF- $\alpha$ -Hemmung die normalen Immunreaktionen des Neugeborenen beeinflusst werden. Adalimumab sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Wenn Mütter während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, gelangt Adalimumab möglicherweise über die Plazenta in das Serum von Säuglingen. Infolgedessen haben diese Säuglinge eventuell ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. BCG-Vakzine) an Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, wird nicht vor Ablauf von 5 Monaten nach der letzten Anwendung von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft empfohlen.

## Stillzeit

Eingeschränkte Informationen aus der veröffentlichten Literatur lassen darauf schließen, dass Adalimumab in sehr geringer Konzentration (zwischen 0,1 – 1 % des mütterlichen Serumspiegels) in die Muttermilch übergeht. Bei oraler Anwendung durchlaufen Proteine des Typs Immunglobulin G eine intestinale Proteolyse und weisen eine schlechte Bioverfügbarkeit auf. Es werden keine Auswirkungen auf die gestillten Neugeborenen/Säuglinge erwartet. Folglich kann Adalimumab während der Stillzeit angewendet werden.

## Fertilität

Präklinische Daten zu Auswirkungen von Adalimumab auf die Fertilität liegen nicht vor.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Imraldi kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Es können nach Verabreichung von Imraldi Schwindel und eine Beeinträchtigung des Sehvermögens auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Adalimumab wurde bei 9.506 Patienten in kontrollierten Zulassungsstudien und offenen Erweiterungsstudien über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten oder länger untersucht. Diese Studien umfassten Patienten mit kurz und langjährig bestehender rheumatoider Arthritis, mit juveniler idiopathischer Arthritis (polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Enthesitis-assozierter Arthritis) sowie Patienten mit axialer Spondyloarthritis (ankylosierender Spondylitis und axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS), mit Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Psoriasis, Hidradenitis suppurativa oder Uveitis. Die pivotalen kontrollierten Studien umfassten 6.089 mit Adalimumab behandelte Patienten und 3.801 Patienten, die während der kontrollierten Studienphase Placebo oder eine aktive Vergleichssubstanz erhielten.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung während der doppelblinden, kontrollierten Phase der pivotalen Studien aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, betrug 5,9 % in der Adalimumab-Gruppe und 5,4 % in der Kontrollgruppe.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Infektionen (wie z. B. Nasopharyngitis, Infektion im oberen Respirationstrakt und Sinusitis), Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme, Juckreiz, Hämorragien, Schmerzen oder Schwellungen), Kopfschmerzen und muskuloskelettale Schmerzen.

Es wurden für Adalimumab schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. TNF-Antagonisten, wie z. B. Adalimumab, beeinflussen das Immunsystem, und ihre Anwendung kann die körpereigene Abwehr gegen Infektionen und Krebs beeinflussen.

Tödlich verlaufende und lebensbedrohende Infektionen (einschließlich Sepsis, opportunistischer Infektionen und TB), HBV-Reaktivierung und verschiedene maligne Erkrankungen (einschließlich Leukämie, Lymphome und HSTCL) sind auch unter der Anwendung von Adalimumab berichtet worden.

Schwerwiegende hämatologische, neurologische und Autoimmunreaktionen sind ebenfalls berichtet worden. Diese umfassen seltene Berichte zu Panzytopenie, aplastischer Anämie, zentralen und peripheren Demyelinisierungen und Berichte zu Lupus, lupusähnlichen Zuständen und Stevens-Johnson-Syndrom.

*Kinder und Jugendliche*

Im Allgemeinen waren die bei pädiatrischen Patienten beobachteten unerwünschten Ereignisse bezüglich Häufigkeit und Art ähnlich denjenigen, die bei erwachsenen Patienten beobachtet wurden.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung von Nebenwirkungen basiert auf der Erfahrung aus klinischen Studien und auf der Erfahrung nach der Markteinführung und ist in Tabelle 7 nach Systemorganklasse und Häufigkeit dargestellt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Es wurde die größte bei den verschiedenen Indikationen beobachtete Häufigkeit berücksichtigt. Ein Asterisk (\*) weist in der Spalte „Systemorganklasse“ (SOC) darauf hin, ob in anderen Abschnitten (4.3, 4.4 und 4.8) weitere Informationen zu finden sind.

**Tabelle 7**  
**Unerwünschte Wirkungen**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	Sehr häufig	Infektionen des Respirationstraktes (einschließlich des unteren und oberen Respirationstraktes, Pneumonie, Sinusitis, Pharyngitis, Nasopharyngitis und virale Herpespneumonie)
	Häufig	Systemische Infektionen (einschließlich Sepsis, Candidiasis und Influenza), intestinale Infektionen (einschließlich viraler Gastroenteritis), Haut- und Weichteilinfektionen (einschließlich Paronychie, Zellgewebsentzündung, Impetigo, nekrotisierender Fasciitis und Herpes zoster), Ohrinfektionen, Mundinfektionen (einschließlich Herpes simplex, Mundherpes und Zahninfektionen), Genitaltraktinfektionen (einschließlich vulvovaginaler Pilzinfektion), Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis), Pilzinfektionen, Gelenkinfektionen
	Gelegentlich	Neurologische Infektionen (einschließlich viraler Meningitis), opportunistische Infektionen und Tuberkulose (einschließlich Kokzidioidomykose, Histoplasmose und komplexe Infektion durch Mycobacterium avium), bakterielle Infektionen, Augeninfektionen, Divertikulitis <sup>1)</sup>
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)*	Häufig	Hautkrebs außer Melanom (einschließlich Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom), gutartiges Neoplasma

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
	Gelegentlich	Lymphom**, solide Organumoren (einschließlich Brustkrebs, Lungentumor und Schilddrüsentumor), Melanom**
	Selten	Leukämie <sup>1)</sup>
	Nicht bekannt	Hepatosplenales T-Zell-Lymphom <sup>1)</sup> , Merkelzellkarzinom (neuroendokrines Karzinom der Haut) <sup>1)</sup> , Kaposi-Sarkom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	Sehr häufig	Leukopenie (einschließlich Neutropenie und Agranulozytose), Anämie
	Häufig	Leukozytose, Thrombozytopenie
	Gelegentlich	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
	Selten	Pancytopenie
Erkrankungen des Immunsystems*	Häufig	Überempfindlichkeit, Allergien (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie)
	Gelegentlich	Sarkoidose <sup>1)</sup> , Vaskulitis
	Selten	Anaphylaxie <sup>1)</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Erhöhte Blutfettwerte
	Häufig	Hypokaliämie, erhöhte Harnsäurewerte, abweichende Natriumwerte im Blut, Hypokalzämie, Hyperglykämie, Hypophosphatämie, Dehydratation
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression), Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems*	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Parästhesien (einschließlich Hypästhesie), Migräne, Nervenwurzelkompression
	Gelegentlich	zerebrovaskuläre Zwischenfälle <sup>1)</sup> , Tremor, Neuropathie
	Selten	multiple Sklerose, demyelinisierende Erkrankungen (z. B. Optikusneuritis, Guillain-Barré-Syndrom) <sup>1)</sup>
Augenerkrankungen	Häufig	eingeschränktes Sehvermögen, Konjunktivitis, Blepharitis, Anschwellen des Auges
	Gelegentlich	Doppelsehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Taubheit, Tinnitus
Herzerkrankungen*	Häufig	Tachykardie

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
	Gelegentlich	Myokardinfarkt <sup>1)</sup> , Arrhythmie, dekomprimierte Herzinsuffizienz
	Selten	Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie, Hitzegefühl, Hämatome
	Gelegentlich	Aortenaneurysma, arterieller Gefäßverschluss, Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*	Häufig	Asthma, Dyspnoe, Husten
	Gelegentlich	Lungenembolie <sup>1)</sup> , interstitielle Lungenerkrankung, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Pneumonitis, Pleuraerguss <sup>1)</sup>
	Selten	Lungenfibrose <sup>1)</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Abdominalschmerzen, <u>Übelkeit und Erbrechen</u>
	Häufig	Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit, Sicca-Syndrom
	Gelegentlich	Pankreatitis, Dysphagie, Gesichtsödeme
	Selten	Darmwandperforation <sup>1)</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen*	Sehr häufig	Erhöhung der Leberenzyme
	Gelegentlich	Cholecystitis und Cholelithiasis, Fettleber, erhöhte Bilirubinwerte
	Selten	Hepatitis, Reaktivierung einer Hepatitis B <sup>1)</sup> , Autoimmunhepatitis <sup>1)</sup>
	Nicht bekannt	Leberversagen <sup>1)</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag (einschließlich schuppender Hautausschlag)
	Häufig	Verschlechterung oder neuer Ausbruch von Psoriasis (einschließlich palmoplantarer pustulöser Psoriasis) <sup>1)</sup> , Urtikaria, Blutergüsse (einschließlich Purpura), Dermatitis (einschließlich Ekzem), Onychoclasie (Brechen der Nägel), Hyperhidrose, Alopezie <sup>1)</sup> , Pruritus
	Gelegentlich	Nächtliches Schwitzen, Narbenbildung

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
	Selten	Erythema multiforme <sup>1)</sup> , Stevens-Johnson-Syndrom <sup>1)</sup> , Angioödem <sup>1)</sup> , kutane Vaskulitis <sup>1)</sup> , lichenoide Hautreaktion <sup>1)</sup>
	Unbekannt	Verschlechterung der Symptome einer Dermatomyositis <sup>1)</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Muskuloskelettale Schmerzen
	Häufig	Muskelkrämpfe (einschließlich Erhöhung der Blut-Kreatinphosphokinase)
	Gelegentlich	Rhabdomyolyse, systemischer Lupus erythematoses
	Selten	Lupusähnliches Syndrom <sup>1)</sup>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Eingeschränkte Nierenfunktion, Hämaturie
	Gelegentlich	Nykturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*	Sehr häufig	Reaktion an der Injektionsstelle (einschließlich Erytheme an der Injektionsstelle)
	Häufig	Brustschmerzen, Ödeme, Fieber <sup>1)</sup>
	Gelegentlich	Entzündung
Untersuchungen*	Häufig	Koagulations- und Blutungsstörungen (einschließlich Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit), positiver Nachweis von Autoantikörpern (einschließlich doppelsträngiger DNA-Antikörper), erhöhte Blutwerte für Lactatdehydrogenase
	Nicht bekannt	Gewichtszunahme <sup>2)</sup>
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Beeinträchtigte Wundheilung

\* Weitere Information findet sich in den Abschnitten 4.3, 4.4 und 4.8.

\*\* einschließlich offener Fortsetzungsstudien

<sup>1)</sup> einschließlich Daten aus Spontanmeldungen

<sup>2)</sup> Die mittlere Gewichtszunahme ab der Baseline betrug über einen Behandlungszeitraum von 4–6 Monaten bei Adalimumab 0,3 kg bis 1,0 kg bei allen Indikationen für Erwachsene im Vergleich zu (minus) -0,4 kg bis (plus) 0,4 kg bei Placebo. Es wurde in Langzeit-Erweiterungsstudien bei einer mittleren Exposition von etwa 1–2 Jahren ohne Kontrollgruppe auch eine Gewichtszunahme von 5–6 kg beobachtet, insbesondere bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa. Der Mechanismus hinter dieser Wirkung ist unklar, könnte aber mit der antiinflammatorischen Wirkung von Adalimumab zusammenhängen.

#### Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Das Sicherheitsprofil bei Patienten mit HS, die wöchentlich mit Adalimumab behandelt wurden, entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Adalimumab.

#### Uveitis

Das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Uveitis, die alle zwei Wochen mit Adalimumab behandelt wurden, entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Adalimumab.

### Beschreibung von definierten Nebenwirkungen

#### *Reaktionen an der Injektionsstelle*

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern entwickelten 12,9 % der mit Adalimumab behandelten Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme und/oder Juckreiz, Hämorragien, Schmerzen oder Schwellungen) im Vergleich zu 7,2 % der Patienten unter Placebo oder aktiver Vergleichssubstanz. Die Reaktionen an der Injektionsstelle machten im Allgemeinen kein Absetzen des Arzneimittels erforderlich.

#### *Infektionen*

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern betrug die Infektionsrate bei den mit Adalimumab behandelten Patienten 1,51 pro Patientenjahr und bei den Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle 1,46 pro Patientenjahr. Die Infektionen beinhalteten primär Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege und Sinusitis. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit Adalimumab nach Abheilen der Infektion fort.

Die Inzidenz schwerer Infektionen lag in der Adalimumab-Gruppe bei 0,04 pro Patientenjahr und in der Placebo- und aktiven Kontrollgruppe bei 0,03 pro Patientenjahr.

In kontrollierten und offenen Studien mit Adalimumab bei Erwachsenen und Kindern wurden schwerwiegende Infektionen (darunter in seltenen Fällen tödlich verlaufende Infektionen), einschließlich Fälle von Tuberkulose (darunter miliare und extrapulmonale Lokalisationen), und invasive opportunistische Infektionen (z. B. disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose, Blastomykose, Kokzidiodomykose, Pneumocystisinfektion, Candidiasis (Soor), Aspergillose und Listeriose) berichtet. Die meisten Fälle von Tuberkulose traten innerhalb der ersten 8 Monate nach Beginn der Therapie auf und können die Reaktivierung einer latent bestehenden Erkrankung darstellen.

#### *Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen*

Während der Studien mit Adalimumab bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Enthesitis-assozierter Arthritis) wurden bei 249 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 655,6 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Außerdem wurden bei 192 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 498,1 Patientenjahren während klinischer Studien mit Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn keine malignen Erkrankungen beobachtet. In einer Studie zu chronischer Plaque-Psoriasis an pädiatrischen Patienten wurden bei 77 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 80,0 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Während einer Studie mit Adalimumab bei pädiatrischen Patienten mit Colitis ulcerosa wurden bei 93 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 65,3 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Während einer Studie mit Adalimumab bei pädiatrischen Patienten mit Uveitis wurden bei 60 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 58,4 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet.

Während der kontrollierten Phasen der pivotalen klinischen Studien an Erwachsenen mit Adalimumab, die mindestens 12 Wochen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Uveitis durchgeführt wurden, wurden maligne Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht melanomartige Hauttumoren waren, beobachtet. Die Rate (95 %-Konfidenzintervall) betrug 6,8 (4,4; 10,5) pro 1.000 Patientenjahre bei 5.291 mit Adalimumab behandelten Patienten gegenüber einer Rate von 6,3 (3,4; 11,8) pro 1.000 Patientenjahre bei 3.444 Kontrollpatienten (die mediane Behandlungsdauer betrug 4,0 Monate bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden und 3,8 Monate bei Patienten in der

Kontrollgruppe). Die Rate (95 %-Konfidenzintervall) nicht melanomartiger Hauttumoren betrug 8,8 (6,0; 13,0) pro 1.000 Patientenjahre bei den mit Adalimumab behandelten Patienten und 3,2 (1,3; 7,6) pro 1.000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Bei diesen Hauttumoren traten Plattenepithelkarzinome mit einer Rate (95 %-Konfidenzintervall) von 2,7 (1,4; 5,4) pro 1.000 Patientenjahre bei mit Adalimumab behandelten Patienten auf und 0,6 (0,1; 4,5) pro 1.000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Die Rate (95 %-Konfidenzintervall) für Lymphome betrug 0,7 (0,2; 2,7) pro 1.000 Patientenjahre bei mit Adalimumab behandelten Patienten und 0,6 (0,1; 4,5) pro 1.000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten.

Fasst man die kontrollierten Phasen dieser Studien und die noch andauernden und abgeschlossenen offenen Fortsetzungsstudien mit einer medianen Therapiedauer von annähernd 3,3 Jahren, 6.427 eingeschlossenen Patienten und über 26.439 Patientenjahren zusammen, beträgt die beobachtete Rate maligner Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht melanomartige Hauttumoren waren, ungefähr 8,5 pro 1.000 Patientenjahre. Die beobachtete Rate nicht melanomartiger Hauttumoren beträgt annähernd 9,6 pro 1.000 Patientenjahre, und die beobachtete Rate für Lymphome beträgt annähernd 1,3 pro 1.000 Patientenjahre.

In der Zeit nach Markteinführung seit Januar 2003 bis Dezember 2010, vorwiegend aus Erfahrungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, beträgt die Rate spontan gemeldeter maligner Erkrankungen annähernd 2,7 pro 1.000 Patientenjahre mit Behandlung. Für nicht melanomartige Hauttumoren und für Lymphome wurden Raten von annähernd 0,2 bzw. 0,3 pro 1.000 Patientenjahre mit Behandlung spontan gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Autoantikörper*

In den Studien I – V bei rheumatoider Arthritis wurden zu mehreren Zeitpunkten Serumproben von Patienten auf Autoantikörper untersucht. Von denjenigen Patienten, die in diesen Studien bei Behandlungsbeginn negative Titer für antinukleäre Antikörper hatten, wiesen 11,9 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und 8,1 % der Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle in Woche 24 positive Titer auf. Zwei von 3.441 mit Adalimumab behandelten Patienten in allen Studien bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis entwickelten klinische Anzeichen eines erstmalig auftretenden lupusähnlichen Syndroms. Nach Absetzen der Behandlung erholten sich die Patienten. Lupusnephritis oder zentralnervöse Symptome traten bei keinem der Patienten auf.

#### *Hepatobiliäre Ereignisse*

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Adalimumab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bzw. Psoriasis-Arthritis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 104 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um  $\geq 3 \times$  ULN (oberer Normbereich) bei 3,7 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 1,6 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien von Adalimumab ergaben sich bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, die zwischen 4 und 17 Jahre alt waren, und bei Patienten mit Enthesitis-assozierter Arthritis, die zwischen 6 und 17 Jahre alt waren, Erhöhungen der ALT-Werte um  $\geq 3 \times$  ULN bei 6,1 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 1,3 % der Patienten der Kontrollgruppe. Die meisten ALT-Erhöhungen traten bei gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat auf. In der Phase-III-Studie von Adalimumab kamen keine ALT-Erhöhungen  $\geq 3 \times$  ULN bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis vor, die zwischen 2 und < 4 Jahre alt waren.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Adalimumab bei Patienten mit Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 52 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um  $\geq 3 \times$  ULN bei 0,9 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 0,9 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In der klinischen Phase-III-Studie zu Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn wurden Wirksamkeit und Sicherheit von zwei körpermengenadaptierten remissionserhaltenden Therapien nach erfolgter körpermengenadaptierter Induktionstherapie über 52 Behandlungswochen untersucht. Es ergaben sich Erhöhungen der ALT-Werte  $\geq 3 \times$  ULN bei 2,6 % (5 von 192) der Patienten. 4 der Patienten erhielten zu Therapiebeginn begleitend Immunsuppressiva.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Adalimumab bei Patienten mit Plaque-Psoriasis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 12 bis 24 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um  $\geq 3 \times$  ULN bei 1,8 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 1,8 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In der Phase-III-Studie von Adalimumab bei pädiatrischen Patienten mit Plaque-Psoriasis kam es zu keinen ALT-Erhöhungen  $\geq 3 \times$  ULN.

In kontrollierten Studien zu Adalimumab (Anfangsdosen von 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, gefolgt von 40 mg wöchentlich ab Woche 4) bei erwachsenen Patienten mit Hidradenitis suppurativa ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 12 bis 16 Wochen ALT-Erhöhungen um  $\geq 3 \times$  ULN bei 0,3 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 0,6 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In kontrollierten Studien zu Adalimumab (Anfangsdosen von 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen ab Woche 1) bei Patienten mit Uveitis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von bis zu 80 Wochen mit einer Behandlungszeit im Median von 166,5 Tagen bei den mit Adalimumab behandelten Patienten bzw. 105,0 Tagen bei den Patienten der Kontrollgruppe ALT-Erhöhungen um  $\geq 3 \times$  ULN bei 2,4 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 2,4 % der Kontrollgruppe.

In der kontrollierten Phase-III-Studie zu Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa (N = 93) wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer Erhaltungsdosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche (N = 31) und einer Erhaltungsdosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich (N = 32) nach Verabreichung einer körpermengenadaptierten Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 (N = 63) bzw. 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 (N = 30) untersucht. Es ergaben sich Erhöhungen der ALT-Werte um  $\geq 3 \times$  ULN bei 1,1 % (1 von 93) der Patienten.

In den klinischen Studien aller Indikationen waren Patienten mit erhöhter ALT asymptatisch, in den meisten Fällen waren die Erhöhungen vorübergehend und gingen bei fortgesetzter Behandlung zurück. Jedoch gab es nach der Markteinführung auch Berichte über Leberversagen sowie über weniger schwere Leberfunktionsstörungen, die zu Leberversagen führen können, wie z. B. Hepatitis, einschließlich Autoimmunhepatitis, bei Patienten, die Adalimumab erhielten.

#### Kombinationstherapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin

In den Studien mit erwachsenen Morbus-Crohn-Patienten war bei Kombination von Adalimumab mit Azathioprin/6-Mercaptopurin die Inzidenz maligner und schwerwiegender infektiöser Nebenwirkungen im Vergleich zur Adalimumab-Monotherapie höher.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

## **4.9 Überdosierung**

Während der klinischen Studien wurde keine dosisbegrenzende Toxizität beobachtet. Die höchste untersuchte Dosierung lag bei intravenösen Mehrfachdosen von 10 mg/kg. Dies ist ungefähr 15-mal höher als die empfohlene Dosis.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha(TNF-alpha)-Inhibitoren.

ATC-Code: L04AB04

Imraldi ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

#### Wirkmechanismus

Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert.

Adalimumab beeinflusst weiterhin biologische Reaktionen, die durch TNF ausgelöst oder gesteuert werden, einschließlich der Veränderungen der Konzentrationen von für die Leukozytenmigration verantwortlichen Adhäsionsmolekülen (ELAM-1, VCAM-1 und ICAM-1 mit einem IC<sub>50</sub> von 0,1–0,2 nM).

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Behandlung mit Adalimumab wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine im Vergleich zu den Ausgangswerten rasche Konzentrationsabnahme der Akute-Phase-Entzündungsparameter (C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)) und der Serumzytokine (IL-6) beobachtet. Die Serumspiegel von Matrixmetalloproteininasen (MMP-1 und MMP-3), die für die Knorpelzerstörung verantwortliche Gewebeumwandlung hervorrufen, waren nach der Verabreichung von Adalimumab ebenfalls vermindert. Bei mit Adalimumab behandelten Patienten besserte sich im Allgemeinen die mit einer chronischen Entzündung einhergehende Veränderung der Blutwerte.

Ein schneller Rückgang der CRP-Werte wurde auch bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Hidradenitis suppurativa nach Behandlung mit Adalimumab beobachtet. Bei Morbus-Crohn-Patienten wurde die Zahl der Zellen, die Entzündungsmarker im Kolo exprimieren, reduziert (einschließlich einer signifikanten Reduzierung der TNF-alpha-Expression). Endoskopiestudien an intestinaler Mukosa zeigten, dass die Mukosa bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, abheilte.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### *Rheumatoide Arthritis*

Im Rahmen aller klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis wurde Adalimumab bei mehr als 3.000 Patienten untersucht. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab wurden in 5 randomisierten, doppelblinden und gut kontrollierten Studien untersucht. Einige Patienten wurden über einen Zeitraum von bis zu 120 Monaten behandelt.

In der RA-Studie I wurden 271 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt, die Behandlung mit mindestens einem

krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum war fehlgeschlagen, Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg (10 mg bei Methotrexat-Intoleranz) pro Woche zeigte eine unzureichende Wirkung und die Methotrexat-Dosis lag gleichbleibend bei 10 bis 25 mg pro Woche. Während eines Zeitraums von 24 Wochen wurden jede zweite Woche Dosen von 20, 40 oder 80 mg Adalimumab oder Placebo verabreicht.

An der RA-Studie II nahmen 544 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis teil. Die Patienten waren  $\geq 18$  Jahre alt, und die Behandlung mit mindestens einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum war fehlgeschlagen. Adalimumab wurde über 26 Wochen als subkutane Injektion in Dosen von 20 mg oder 40 mg jede zweite Woche mit Placeboinjektionen in den dazwischen liegenden Wochen oder in Dosen von 20 mg oder 40 mg wöchentlich verabreicht, Placebo wurde während desselben Zeitraums wöchentlich verabreicht. Andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika waren nicht erlaubt.

Die RA-Studie III wurde bei 619 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis durchgeführt, die  $\geq 18$  Jahre alt waren und die ein unzureichendes Ansprechen auf Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg pro Woche oder eine Unverträglichkeit gegenüber 10 mg Methotrexat pro Woche aufwiesen. Es gab in dieser Studie drei Behandlungsgruppen. Die erste Gruppe erhielt über einen Zeitraum von 52 Wochen wöchentlich eine Placebo-Injektion. Die zweite Gruppe wurde 52 Wochen lang mit wöchentlich 20 mg Adalimumab behandelt. Die dritte Gruppe erhielt jede zweite Woche 40 mg Adalimumab mit Placeboinjektionen in den dazwischen liegenden Wochen. Nach Abschluss der ersten 52 Wochen wurden 457 Patienten in eine offene Fortsetzungsphase überführt und erhielten bis zu 10 Jahre lang jede zweite Woche 40 mg Adalimumab/MTX.

In der RA-Studie IV wurde primär die Sicherheit bei 636 Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren  $\geq 18$  Jahre alt und wiesen keine vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika auf oder durften ihre bestehende antirheumatische Therapie beibehalten, vorausgesetzt, die Therapie war seit mindestens 28 Tagen unverändert. Diese Therapien schließen Methotrexat, Leflunomid, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin und/oder Goldsalze ein. Nach Randomisierung erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 24 Wochen jede zweite Woche 40 mg Adalimumab oder Placebo.

In die RA-Studie V wurden 799 erwachsene Methotrexat-naive Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver früher rheumatoider Arthritis (mittlere Erkrankungsdauer weniger als 9 Monate) eingeschlossen. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat, von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche als Monotherapie und von Methotrexat als Monotherapie im Hinblick auf die Verringerung der klinischen Anzeichen und Symptome sowie des Fortschreitens der Gelenkschädigung bei rheumatoider Arthritis über einen Zeitraum von 104 Wochen. Nach Abschluss der ersten 104 Wochen wurden 497 Patienten in eine bis zu 10-jährige offene Fortsetzungsphase überführt, in der sie alle zwei Wochen 40 mg Adalimumab erhielten.

Der primäre Endpunkt der RA-Studien I, II und III und der sekundäre Endpunkt der RA-Studie IV war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 24 bzw. 26 Wochen die ACR-20-Ansprechraten erreichten. Der primäre Endpunkt in der RA-Studie V war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 52 Wochen ein ACR-50-Ansprechen erreichten. Ein weiterer primärer Endpunkt in den RA-Studien III und V war die Verzögerung des Fortschreitens der Krankheit (ermittelt durch Röntgenergebnisse). In der RA-Studie III wurde darüber hinaus die Veränderung der Lebensqualität als primärer Endpunkt erfasst.

#### ACR-Ansprechraten

Der prozentuale Anteil der mit Adalimumab behandelten Patienten, die ACR-20-, ACR-50- oder ACR-70-Ansprechraten erreichten, war in den RA-Studien I, II und III vergleichbar. Die Behandlungsergebnisse mit 40 mg jede zweite Woche sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

**Tabelle 8**  
**ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Studien**  
**(prozentualer Anteil der Patienten)**

<b>Ansprechen</b>	<b>RA-Studie I<sup>**</sup></b>		<b>RA-Studie II<sup>a**</sup></b>		<b>RA-Studie III<sup>a**</sup></b>	
	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
<b>ACR-20</b>						
<b>6 Monate</b>	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
<b>12 Monate</b>	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
<b>ACR-50</b>						
<b>6 Monate</b>	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
<b>12 Monate</b>	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
<b>ACR-70</b>						
<b>6 Monate</b>	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
<b>12 Monate</b>	-	-	-	-	4,5 %	23,2 %

<sup>a</sup> RA-Studie I nach 24 Wochen, RA-Studie II nach 26 Wochen und RA-Studie III nach 24 und 52 Wochen

<sup>b</sup> 40 mg Adalimumab jede zweite Woche

<sup>c</sup> MTX = Methotrexat

\*\*p < 0,01; Adalimumab gegenüber Placebo

- Nicht zutreffend

In den RA-Studien I – IV wurde im Vergleich zu Placebo nach 24 bzw. 26 Wochen eine Verbesserung aller individuellen ACR-Ansprechkriterien festgestellt (Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke, Einstufung der Krankheitsaktivität und des Schmerzes durch Arzt und Patient, Ausmaß der körperlichen Funktionseinschränkung (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) und CRP-Werte (mg/dl)). In der RA-Studie III hielt diese Verbesserung bis zur Woche 52 an.

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie III blieb bei den meisten Patienten, die ein ACR-Ansprechen zeigten, dieses über eine Nachbeobachtung von bis zu 10 Jahren erhalten. Von 207 Patienten, die zu Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen randomisiert wurden, erhielten 114 Patienten eine Dauertherapie von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche über 5 Jahre. Von diesen hatten 86 Patienten (75,4 %) ein ACR-20-Ansprechen, 72 Patienten (63,2 %) ein ACR-50-Ansprechen und 41 Patienten (36 %) ein ACR-70-Ansprechen. Von 207 Patienten wurden 81 Patienten 10 Jahre lang mit 40 mg Adalimumab jede zweite Woche weiterbehandelt. Von diesen hatten 64 Patienten (79,0 %) ein ACR-20-Ansprechen, 56 Patienten (69,1 %) ein ACR-50-Ansprechen und 43 Patienten (53,1 %) ein ACR-70-Ansprechen.

In der RA-Studie IV war die ACR-20-Ansprechrat bei Patienten, die mit Adalimumab plus Therapiestandard behandelt wurden, statistisch signifikant besser als bei Patienten, die Placebo plus Therapiestandard erhielten (p < 0,001).

Im Vergleich zu Placebo erreichten die mit Adalimumab behandelten Patienten in den RA-Studien I – IV bereits ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn statistisch signifikante ACR-20- und ACR-50-Ansprechraten.

In der RA-Studie V führte die Kombinationstherapie mit Adalimumab und Methotrexat bei Methotrexat-naiven Patienten mit früher rheumatoider Arthritis nach 52 Wochen zu einem schnelleren und signifikant größeren ACR-Ansprechen als unter Methotrexat-Monotherapie und Adalimumab-Monotherapie. Das Ansprechen wurde bis Woche 104 aufrechterhalten (siehe Tabelle 9).

**Tabelle 9**  
**ACR-Ansprechraten in der RA-Studie V**  
**(prozentualer Anteil der Patienten)**

<b>Ansprechen</b>	<b>MTX N = 257</b>	<b>Adalimumab N = 274</b>	<b>Adalimumab / MTX N = 268</b>	<b>p-Wert<sup>a</sup></b>	<b>p-Wert<sup>b</sup></b>	<b>p-Wert<sup>c</sup></b>
<b>ACR-20</b>						
<b>Woche 52</b>	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
<b>Woche 10 4</b>	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
<b>ACR-50</b>						
<b>Woche 52</b>	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
<b>Woche 10 4</b>	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
<b>ACR-70</b>						
<b>Woche 52</b>	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
<b>Woche 10 4</b>	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

<sup>a</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

<sup>b</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

<sup>c</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie V wurden die ACR-Ansprechraten über einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 10 Jahren aufrechterhalten. Von den 542 Patienten, die in die Adalimumab-40-mg-Gruppe (alle zwei Wochen) randomisiert worden waren, wendeten 170 Patienten dieses Behandlungsschema über einen Zeitraum von 10 Jahren an. Davon erreichten 154 Patienten (90,6 %) ein ACR-20-Ansprechen, 127 Patienten (74,7 %) ein ACR-50-Ansprechen und 102 Patienten (60 %) ein ACR-70-Ansprechen. In Woche 52 erreichten 42,9 % der Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Adalimumab und Methotrexat erhielten, eine klinische Remission (DAS28 < 2,6). Im Vergleich dazu erreichten 20,6 % der Patienten unter Methotrexat- und 23,4 % der Patienten unter Adalimumab-Monotherapie eine klinische Remission. Die Kombinationstherapie aus Adalimumab und Methotrexat war in klinischer und statistischer Hinsicht beim Erreichen einer geringen Krankheitsaktivität bei Patienten mit kürzlich diagnostizierter mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis gegenüber einer Monotherapie mit entweder Methotrexat ( $p < 0,001$ ) oder Adalimumab ( $p < 0,001$ ) überlegen. Die Ansprechraten in den beiden Behandlungsarmen unter Monotherapie waren vergleichbar ( $p = 0,447$ ). Von den 342 Patienten, die ursprünglich in die Gruppe unter Adalimumab-Monotherapie oder unter Kombinationstherapie aus Adalimumab und Methotrexat randomisiert worden waren und die in die offene Fortsetzungsphase eingeschlossen wurden, setzten 171 die Adalimumab-Behandlung über einen Zeitraum von 10 Jahren fort. Von diesen 171 Patienten waren 109 (63,7 %) nach 10-jähriger Therapie in Remission.

#### Radiologisches Ansprechen

Die in der RA-Studie III mit Adalimumab behandelten Patienten waren im Durchschnitt ca. 11 Jahre an rheumatoider Arthritis erkrankt. Die strukturelle Gelenkschädigung wurde radiologisch erfasst und als Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp-Scores (TSS) und seiner Komponenten, dem Ausmaß der Erosionen und der Gelenkspaltverengung (*Joint Space Narrowing*, JSN) ausgedrückt. Die mit Adalimumab und Methotrexat behandelten Patienten zeigten nach 6 und 12 Monaten radiologisch eine signifikant geringere Progression als Patienten, die nur Methotrexat erhielten (siehe Tabelle 10).

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie III ist die Hemmung des Fortschreitens der strukturellen Schädigung in einer Untergruppe von Patienten 8 und 10 Jahre lang aufrechterhalten worden. Nach 8 Jahren wurden 81 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Adalimumab behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 48 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger. Nach 10 Jahren wurden 79 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Adalimumab behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 40 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger.

**Tabelle 10**  
**Mittlere radiologische Veränderungen über 12 Monate in der RA-Studie III**

	Placebo/ MTX <sup>a</sup>	Adalimumab/ MTX 40 mg alle zwei Wochen	Placebo/MTX- Adalimumab/ MTX (95 %- Konfidenz- intervall <sup>b</sup> )	p-Wert
<b>Gesamt-Sharp- Score</b>	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001 <sup>c</sup>
<b>Erosion Score</b>	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
<b>JSN<sup>d</sup> Score</b>	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

<sup>a</sup> Methotrexat

<sup>b</sup> 95 %-Konfidenzintervalle für die Unterschiede der Veränderungen der Scores zwischen Methotrexat und Adalimumab

<sup>c</sup> basierend auf Rangsummentest

<sup>d</sup> JSN (*Joint Space Narrowing*): Gelenkspaltverengung

In der RA-Studie V wurde die strukturelle Gelenkschädigung radiologisch untersucht und als Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp-Scores ausgedrückt (siehe Tabelle 11).

**Tabelle 11**  
**Mittlere radiologische Veränderungen nach 52 Wochen in der RA-Studie V**

	MTX N = 257 (95 %- Konfidenz- intervall)	Adalimumab N = 274 (95 %- Konfidenz- intervall)	Adalimumab/MTX N = 268 (95 %-Konfidenz- intervall)	p- Wert <sup>a</sup>	p- Wert <sup>b</sup>	p- Wert <sup>c</sup>
<b>Gesamt- Sharp- Score</b>	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
<b>Erosion Score</b>	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
<b>JSN Score</b>	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> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

<sup>b</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

<sup>c</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

Der prozentuale Anteil der Patienten ohne radiologische Progression (Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp-Scores gegenüber dem Ausgangswert  $\leq 0,5$ ) war nach 52 bzw. 104 Behandlungswochen unter der Kombinationstherapie mit Adalimumab und Methotrexat (63,8 % bzw. 61,2 %) signifikant höher als unter der Methotrexat-Monotherapie (37,4 % bzw. 33,5 %;  $p < 0,001$ ) und der Adalimumab-Monotherapie (50,7 %;  $p < 0,002$  bzw. 44,5 %;  $p < 0,001$ ).

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie V betrug die mittlere Veränderung gegenüber Baseline im 10. Jahr des modifizierten Total Sharp Score 10,8 bei Patienten, die ursprünglich in die Gruppe unter Methotrexat-Monotherapie randomisiert worden waren, 9,2 bei Patienten unter Adalimumab-Monotherapie und 3,9 bei Patienten unter Kombinationstherapie aus Adalimumab und Methotrexat. Die entsprechenden Anteile der Patienten ohne röntgenologisch nachweisbare Progression waren 31,3 %, 23,7 % und 36,7 %.

#### Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit

In den vier ursprünglichen gut kontrollierten Studien wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit anhand des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) bewertet. In der RA-Studie III bildete die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 52 Wochen einen vor Studienbeginn festgelegten primären Endpunkt. Vom Studienbeginn bis Monat 6 zeigte sich in allen vier Studien und bei allen Dosen/Behandlungsschemen von Adalimumab eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größere Verbesserung der körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ). In der RA-Studie III wurde nach 52 Wochen dasselbe beobachtet. Die in den vier Studien für alle Dosen/Behandlungsschemen gefundenen Ergebnisse des Gesundheitsfragebogens *Short Form Health Survey* (SF 36) unterstützen diese Befunde. Statistisch signifikante Werte wurden unter Behandlung mit 40 mg Adalimumab jede zweite Woche für die körperliche Funktionsfähigkeit (*Physical Component Summary*, PCS) sowie für den Bereich Schmerz und Vitalität (*Pain and Vitality Scores*) gefunden. Eine statistisch signifikante Verringerung der Abgeschlagenheit, gemessen anhand des *Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy*(FACIT)-Score, wurde in allen drei Studien beobachtet, in denen dieser Punkt bewertet wurde (RA-Studien I, III, IV).

In der RA-Studie III wurde bei den meisten Patienten, bei denen sich die körperliche Funktionsfähigkeit verbesserte und die die Therapie fortsetzen, im Rahmen der offenen Fortsetzungsphase die Verbesserung über den Behandlungszeitraum von 520 Wochen (120 Monate) aufrechterhalten. Die Verbesserung der Lebensqualität wurde bis zu 156 Wochen (36 Monate) bestimmt, und die Verbesserung hielt über diesen Zeitraum an.

In der RA-Studie V zeigten die Patienten unter der Kombinationstherapie mit Adalimumab und Methotrexat nach 52 Wochen eine im Vergleich zur Methotrexat- und Adalimumab-Monotherapie stärkere Verbesserung ( $p < 0,001$ ) des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ) und der physischen Komponente des SF 36, die über 104 Wochen anhielt. Bei den 250 Patienten, die die offene Fortsetzungsphase abschlossen, konnten die Verbesserungen hinsichtlich der körperlichen Funktionsfähigkeit über den 10-jährigen Behandlungszeitraum aufrechterhalten werden.

#### *Axiale Spondyloarthritis*

##### Ankylosierende Spondylitis (AS)

Adalimumab wurde in zwei randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studien in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche bei 393 Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hatten, über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht (mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)]) war in allen Gruppen 6,3). Als Begleittherapie erhielten 79 (20,1 %) Patienten krankheitsmodifizierende Antirheumatika und 37 (9,4 %) Patienten Glukokortikoide. Der verblindeten Periode folgte eine offene Fortsetzungsphase, während der die Patienten über bis zu 28 zusätzliche Wochen jede zweite Woche 40 mg Adalimumab subkutan erhielten. Patienten ( $n = 215$ ; 54,7 %), die kein ASAS-20-Ansprechen in Woche 12 oder 16 oder 20 erreichten, wurden in einen *Early-Escape*-Arm überführt, in dem sie offen 40 mg Adalimumab jede zweite Woche subkutan erhielten. Diese Patienten wurden nachfolgend in den doppelblinden statistischen Analysen als *Non-Responder* behandelt.

In der größeren AS-Studie I mit 315 Patienten zeigten die Ergebnisse eine statistisch signifikante Verbesserung der klinischen Anzeichen und Symptome der ankylosierenden Spondylitis bei mit Adalimumab behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo. Ein signifikantes Ansprechen wurde zuerst in Woche 2 beobachtet und über 24 Wochen aufrechterhalten (Tabelle 12).

**Tabelle 12**  
**Ansprechen bezüglich Wirksamkeit in der placebokontrollierten AS-Studie – Studie I**  
**Verringerung der klinischen Anzeichen und Symptome**

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

\*\*\*, \*\* statistisch signifikant mit p <0,001; <0,01 für alle Vergleiche von Adalimumab mit Placebo in den Wochen 2, 12 und 24

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

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

Mit Adalimumab behandelte Patienten zeigten eine signifikant größere Verbesserung in Woche 12, die über 24 Wochen aufrechterhalten wurde, sowohl im SF 36 als auch im Fragebogen zur Lebensqualität bei ankylosierender Spondylitis [Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL)].

Ähnliche Verläufe (nicht alle mit statistischer Signifikanz) wurden in der kleineren randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten AS-Studie II mit 82 erwachsenen Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis beobachtet.

#### Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS

Die Sicherheit und Wirksamkeit von adalimumab wurden in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) untersucht. In der nr-axSpA-Studie I wurden Patienten mit aktiver nr-axSpA eingeschlossen. Bei der nr-axSpA-Studie II handelte es sich um eine Studie, in der die Behandlung mit adalimumab bei Patienten mit aktiver nr-axSpA abgesetzt wurde, wenn diese während der offenen Fortsetzungsphase eine Remission erreichten.

#### nr-axSpA-Studie I

In der randomisierten, 12-wöchigen, doppelblinden placebokontrollierten nr-axSpA-Studie I wurde Adalimumab in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche bei 185 Patienten mit aktiver nr-axSpA untersucht, die auf ≥ 1 nicht steroidales Antirheumatikum (NSAR) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen vorlag. (Mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity

*Index (BASDAI)*] war 6,4 bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden und 6,5 bei Placebopatienten).

Zu Studienbeginn wurden 33 (18 %) Patienten gleichzeitig mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika behandelt und 146 (79 %) Patienten mit NSARs. Auf die doppelblinde Periode folgte eine offene Fortsetzungsstudie, während der die Patienten jede zweite Woche subkutan Adalimumab 40 mg für bis zu weitere 144 Wochen erhielten. Im Vergleich zu Placebo zeigten die Ergebnisse zu Woche 12 bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, eine statistisch signifikante Verbesserung der Anzeichen und Symptome der aktiven nr-axSpA (Tabelle 13).

**Tabelle 13**  
**Ansprechraten bezüglich Wirksamkeit bei placebokontrollierter nr-axSpA-Studie**

<b>Ansprechen in Woche 12 (doppelblind)</b>	<b>Placebo N = 94</b>	<b>Adalimumab N = 91</b>
ASAS <sup>a</sup> 40	15 %	36 % ***
ASAS 20	31 %	52 % **
ASAS 5/6	6 %	31 % ***
ASAS partielle Remission	5 %	16 % *
BASDAI <sup>b</sup> 50	15 %	35 % **
ASDAS <sup>c,d,e</sup>	-0,3	-1,0***
ASDAS Inactive Disease	4 %	24 % ***
hs-CRP <sup>d,f,g</sup>	-0,3	-4,7***
SPARCC <sup>h</sup> MRI Sacroiliac Joints <sup>d,i</sup>	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI Spine <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> Mittlere Veränderung gegenüber Baseline

<sup>e</sup> N = 91 Placebo und N = 87 Adalimumab

<sup>f</sup> hochsensitives C-reaktives Protein (mg/l)

<sup>g</sup> N = 73 Placebo und N = 70 Adalimumab

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

<sup>i</sup> N = 84 Placebo und Adalimumab

<sup>j</sup> N = 82 Placebo und N = 85 Adalimumab

\*\*\*, \*\*, \* statistisch signifikant mit p < 0,001; < 0,01 bzw. < 0,05 für alle Vergleiche von Adalimumab mit Placebo

In der offenen Fortsetzungsstudie konnte die Verbesserung der Anzeichen und Symptome unter der Behandlung mit Adalimumab bis Woche 156 aufrechterhalten werden.

#### Hemmung der Entzündung

Eine signifikante Verbesserung der Anzeichen der Entzündung beider Iliosakralgelenke und der Wirbelsäule, gemessen mittels hs-CRP-Wert und MRT, konnte bei den mit Adalimumab behandelten Patienten bis Woche 156 bzw. 104 aufrechterhalten werden.

#### Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit

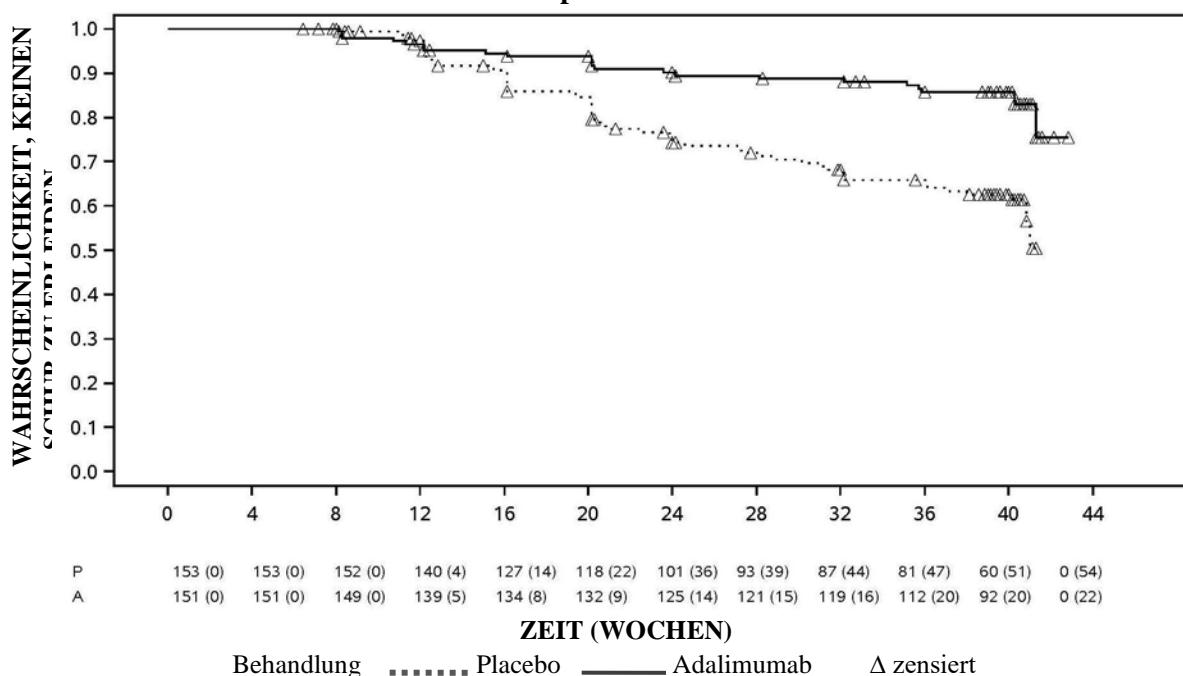
Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit wurden unter Anwendung der HAQ-S- und SF-36-Fragebögen geprüft. Im Vergleich zu Placebo zeigte Adalimumab von Studienbeginn bis Woche 12 eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung im HAQ-S-Gesamtscore und der körperlichen Funktionsfähigkeit (SF-36 *Physical Component Score* (PCS)). Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der körperlichen Funktionsfähigkeit konnte in der offenen Fortsetzungsstudie bis Woche 156 aufrechterhalten werden.

#### nr-axSpA-Studie II

673 Patienten mit aktiver nr-axSpA (mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität [BASDAI] war 7,0), die auf  $\geq 2$  NSAR unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen vorlag, wurden in die offene Fortsetzungsphase der nr-axSpA-Studie II aufgenommen. Die Patienten erhielten jede zweite Woche adalimumab 40 mg für 28 Wochen. Alle Patienten hatten Anzeichen einer Entzündung des Iliosakralgelenkes oder der Wirbelsäule, die mittels MRT nachgewiesen wurden, oder erhöhte hs-CRP-Werte. Patienten, die während der offenen Fortsetzungsphase eine über mindestens 12 Wochen anhaltende Remission erreichten ( $N = 305$ ) ( $ASDAS < 1,3$  in Woche 16, 20, 24 und 28), wurden daraufhin randomisiert. Sie erhielten in einer doppelblinden, placebokontrollierten Phase weitere 40 Wochen lang (Gesamtdauer der Studie 68 Wochen) entweder weiterhin jede zweite Woche adalimumab 40 mg ( $n = 152$ ) oder Placebo ( $n = 153$ ). Studienteilnehmer, die in der doppelblinden Phase einen Schub bekamen, konnten für mindestens 12 Wochen eine Rescue-Therapie mit adalimumab 40 mg jede zweite Woche erhalten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war der Anteil an Patienten ohne Schub bis Woche 68. Ein Schub war definiert als  $ASDAS \geq 2,1$  bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Abstand von vier Wochen. In der doppelblinden Phase hatte ein höherer Anteil der Patienten unter adalimumab im Vergleich zu Patienten unter Placebo keinen Schub (70,4 % gegenüber 47,1 %,  $p < 0,001$ ) (Abbildung 1).

**Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Schub in der nr-axSpA-Studie II**



Hinweis: P = Placebo (Anzahl Risikopatienten (Schub)); A = Adalimumab (Anzahl Risikopatienten (Schub))

Von den 68 Patienten, die nach dem Absetzen einen Krankheitsschub erlitten, schlossen 65 Patienten die 12 Wochen der Rescue-Therapie mit adalimumab ab. Davon waren nach 12 Wochen erneuter Behandlung während der offenen Fortsetzungsphase 37 Patienten (56,9 %) wieder in Remission ( $ASDAS < 1,3$ ).

Während der doppelblinden Phase zeigten in Woche 68 die Patienten unter durchgehender adalimumab -Behandlung gegenüber Patienten, die adalimumab abgesetzt hatten, eine statistisch signifikant größere Verbesserung der Anzeichen und Symptome der aktiven nr-axSpA (Tabelle 14).

**Tabelle 14**  
**Ansprechenraten bezüglich Wirksamkeit bei placebokontrollierter Phase der nr-axSpA-Studie II**

Doppelblinde Phase Ansprechen in Woche 68	Placebo n = 153	Adalimumab n = 152
ASAS <sup>a,b</sup> -20	47,1 %	70,4 % ***
ASAS <sup>a,b</sup> -40	45,8 %	65,8 % ***
ASAS <sup>a</sup> partielle Remission	26,8 %	42,1 % **
ASDAS <sup>c</sup> Inactive Disease	33,3 %	57,2 % ***
Partieller Schub <sup>d</sup>	64,1 %	40,8 % ***

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

<sup>b</sup> Als Ausgangswert gilt bei Patienten mit aktiver Erkrankung der Wert bei Beginn der offenen Phase.

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

<sup>d</sup> Ein partieller Schub ist definiert als ASDAS von  $\geq 1,3$  aber  $< 2,1$  bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten.

\*\*\*, \*\* Statistisch signifikant mit  $p < 0,001$  bzw.  $< 0,01$  für alle Vergleiche von adalimumab mit Placebo.

#### *Psoriasis-Arthritis*

Adalimumab wurde bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver Psoriasis-Arthritis in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche in zwei placebokontrollierten Studien, PsA-Studien I und II, untersucht. In der PsA-Studie I wurden 313 erwachsene Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die Therapie mit nicht steroidalen Antirheumatika über 24 Wochen behandelt. Annähernd 50 % dieser Patienten erhielten Methotrexat. In der PsA-Studie II wurden 100 Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) über 12 Wochen behandelt. Nach Beendigung beider Studien traten 383 Patienten in eine offene Fortsetzungsstudie ein, in der 40 mg Adalimumab jede zweite Woche verabreicht wurde.

Aufgrund der geringen Anzahl untersuchter Patienten gibt es nur unzureichende Belege zur Wirksamkeit von Adalimumab bei Patienten mit einer der ankylosierenden Spondylitis ähnlichen Psoriasis-Arthropathie.

**Tabelle 15**  
**ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Psoriasis-Arthritis-Studien**  
**(prozentualer Anteil der Patienten)**

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

\*\*\*  $p < 0,001$  für alle Vergleiche von Adalimumab mit Placebo

\*  $p < 0,05$  für alle Vergleiche von Adalimumab mit Placebo

- Nicht zutreffend

In der PsA-Studie I waren die ACR-Ansprechraten in Kombination mit Methotrexat bzw. ohne Methotrexat-Begleittherapie ähnlich. Die ACR-Ansprechraten wurden in der offenen Fortsetzungsstudie bis zu 136 Wochen aufrechterhalten.

In den Studien zur Psoriasis-Arthritis wurden die radiologischen Veränderungen bewertet. Zu Studienbeginn und zu Woche 24 während der doppelblinden Studienperiode, als die Patienten entweder Adalimumab oder Placebo erhielten sowie zu Woche 48, als alle Patienten offen Adalimumab erhielten, wurden Röntgenaufnahmen der Hände, Handgelenke und Füße angefertigt. Für die Auswertung wurde ein modifizierter *Total Sharp Score* (mTSS) verwendet, der die distalen Interphalangealgelenke mit einschloss (d. h. nicht identisch mit dem TSS, der bei der rheumatoiden Arthritis verwendet wurde).

Die Behandlung mit Adalimumab reduzierte das Fortschreiten der peripheren Gelenkzerstörung im Vergleich zu Placebo, gemessen anhand der Veränderung des mTSS zum Ausgangswert (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Diese betrug  $0,8 \pm 2,5$  bei der Placebogruppe (zu Woche 24) im Vergleich zu  $0,0 \pm 1,9$  ( $p < 0,001$ ) bei der Adalimumab-Gruppe (zu Woche 48).

Von den mit Adalimumab behandelten Patienten ohne radiologische Progression von Studienbeginn an bis zu Woche 48 ( $n = 102$ ) zeigten 84 % nach 144 Behandlungswochen immer noch keine radiologischen Veränderungen.

Die mit Adalimumab behandelten Patienten zeigten im Vergleich zur Placebogruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit zu Woche 24, die mittels HAQ und *Short Form Health Survey* (SF 36) beurteilt wurde. Die verbesserte körperliche Funktionsfähigkeit hielt während der offenen Fortsetzungsstudie über 136 Wochen an.

### *Psoriasis*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden bei erwachsenen Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis ( $\geq 10\%$  KOF-Beteiligung und *Psoriasis Area and Severity Index* [PASI]  $\geq 12$  oder  $\geq 10$ ) untersucht, die Kandidaten für eine systemische Therapie oder Phototherapie in randomisierten Doppelblindstudien waren. Von den in die Psoriasisstudien I und II aufgenommenen Patienten hatten 73 % zuvor schon eine systemische Therapie oder Phototherapie erhalten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer randomisierten Doppelblindstudie (Psoriasisstudie III) auch an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis mit gleichzeitiger Hand- und/oder Fußpsoriasis untersucht, die Kandidaten für eine systemische Therapie waren.

In der Psoriasisstudie I (REVEAL) wurden 1.212 Patienten innerhalb von drei Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab, danach 40 mg jede zweite Woche, zu beginnen eine Woche nach der Induktionsdosis. Nach 16 Behandlungswochen traten Patienten mit mindestens PASI-75-Ansprechen (Verbesserung des PASI-Wertes um mindestens 75 % im Vergleich zum Ausgangswert) in Periode B ein und erhielten 40 mg Adalimumab unverblindet jede zweite Woche. Patienten, die bis Woche 33 mindestens ein PASI-75-Ansprechen aufrechterhielten und ursprünglich in Periode A randomisiert der aktiven Therapie zugewiesen waren, wurden in Periode C erneut randomisiert und erhielten 40 mg Adalimumab jede zweite Woche oder Placebo für weitere 19 Wochen. Für alle Behandlungsgruppen zusammen betrug der durchschnittliche Ausgangswert des PASI 18,9, und der Ausgangswert im *Physician's Global Assessment* (PGA) lag im Bereich zwischen „mittelschwer“ (53 % der Studienteilnehmer), „schwer“ (41 %) und „sehr schwer“ (6 %).

In der Psoriasisstudie II (CHAMPION) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab im Vergleich zu Methotrexat und Placebo bei 271 Patienten untersucht. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 16 Wochen entweder Placebo oder Methotrexat in einer Anfangsdosis von 7,5 mg und nachfolgender Dosisescalation auf eine Maximaldosis von bis zu 25 mg bis Woche 12, oder eine Adalimumab-Induktionsdosis von 80 mg, danach 40 mg jede zweite Woche (zu beginnen eine Woche nach der Induktionsdosis). Es liegen keine Daten eines Vergleichs von Adalimumab und Methotrexat über einen Behandlungszeitraum von mehr als 16 Wochen vor. Patienten, die Methotrexat erhielten

und nach 8 und/oder 12 Wochen mindestens ein PASI-50-Ansprechen erreicht hatten, erhielten keine weitere Dosisescalation. Für alle Behandlungsgruppen zusammen betrug der durchschnittliche Ausgangswert des PASI 19,7 und der Ausgangswert des PGA lag im Bereich zwischen „leicht“ (< 1 %), „mittelschwer“ (48 %), „schwer“ (46 %) und „sehr schwer“ (6 %).

Patienten, die an allen Phase-II- und Phase-III-Psoriasisstudien teilnahmen, konnten in eine offene Fortsetzungsstudie aufgenommen werden, in der Adalimumab mindestens weitere 108 Wochen verabreicht wurde.

Ein primärer Endpunkt der Psoriasisstudien I und II war der Anteil der Patienten, die nach 16 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert ein PASI-75-Ansprechen erzielten (siehe Tabellen 16 und 17).

**Tabelle 16**  
**Psoriasisstudie I (REVEAL) - Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen**

	<b>Placebo</b> N = 398 n (%)	<b>Adalimumab 40 mg jede zweite Woche</b> N = 814 n (%)
<b>≥ PASI-75a</b>	<b>26 (6,5)</b>	<b>578 (70,9)b</b>
<b>PASI-100</b>	<b>3 (0,8)</b>	<b>163 (20,0)b</b>
<b>PGA: erscheinungsfrei/minimal</b>	<b>17 (4,3)</b>	<b>506 (62,2)b</b>

<sup>a</sup> Prozentsatz Patienten mit PASI-75-Ansprechen wurde als prüfzentrumadjustierte Rate berechnet

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

**Tabelle 17**  
**Psoriasisstudie II (CHAMPION) - Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen**

	<b>Placebo</b> N = 53 n (%)	<b>Methotrexat</b> N = 110 n (%)	<b>Adalimumab 40 mg jede zweite Woche</b> N = 108 n (%)
<b>≥ PASI-75</b>	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
<b>PASI-100</b>	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
<b>PGA: erscheinungsfrei/minimal</b>	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. Methotrexat

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

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

In der Psoriasisstudie I erfuhren 28 % der Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen gezeigt hatten und in Woche 33 bei der erneuten Randomisierung der Placebogruppe zugewiesen wurden, einen „Verlust des adäquaten Ansprechens“ (PASI-Wert nach Woche 33 bzw. in oder vor Woche 52, der im Vergleich zum Studienbeginn zu einem geringeren Ansprechen als PASI-50 führte bei einer gleichzeitigen Zunahme des PASI-Wertes um mindestens 6 Punkte im Vergleich zu Woche 33). Im Vergleich dazu erfuhren 5 % der Patienten, die weiterhin Adalimumab erhielten (p < 0,001), einen „Verlust des adäquaten Ansprechens“. Von den Patienten, welche nach der erneuten Randomisierung auf Placebo einen Verlust des adäquaten Ansprechens zeigten und anschließend in die offene Fortsetzungsphase eingeschlossen wurden, erzielten 38 % (25/66) bzw. 55 % (36/66) nach 12 bzw. 24 Wochen aktiver Therapie wieder ein PASI-75-Ansprechen.

Insgesamt 233 Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen in Woche 16 und Woche 33 gezeigt hatten, erhielten in der Psoriasisstudie I für 52 Wochen eine Adalimumab-Dauertherapie und wurden mit Adalimumab in der offenen Fortsetzungsstudie weiterbehandelt. Das PASI-75-Ansprechen bzw. das PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, war bei diesen Patienten

nach weiteren 108 offenen Behandlungswochen (insgesamt 160 Wochen) 74,7 % bzw. 59,0 %. In einer *Non-Responder-Imputation*(NRI)-Analyse, in der alle Patienten als *Non-Responder* betrachtet wurden, die aus der Studie aufgrund von Nebenwirkungen oder mangelnder Wirksamkeit ausschieden oder bei denen die Dosis erhöht wurde, betrug bei diesen Patienten das PASI-75-Ansprechen bzw. das PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, nach weiteren 108 Wochen der offenen Fortsetzungsbehandlung (insgesamt 160 Wochen) 69,6 % bzw. 55,7 %.

Insgesamt 347 Patienten, die dauerhaft ansprachen, nahmen an einer Analyse einer Behandlungsunterbrechung und -wiederaufnahme in einer offenen Fortsetzungsstudie teil. Während der Phase der Behandlungsunterbrechung kehrten die Psoriasis-symptome im Verlauf der Zeit mit einer durchschnittlichen Rückfallzeit von etwa 5 Monaten zurück (Verminderung des PGA auf „mittelschwer“ oder schlechter). Keiner dieser Patienten erfuhr einen *Rebound*-Effekt während der Unterbrechungsphase. Insgesamt 76,5 % (218/285) der Patienten, die in die Phase eintraten, in der die Behandlung wiederaufgenommen wurde, hatten 16 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung ein PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, unabhängig davon, ob sie während des Absetzens einen Rückfall hatten (69,1 % [123/178] bzw. 88,8 % [95/107] für Patienten, die während der Phase der Behandlungsunterbrechung einen Rückfall erlitten bzw. keinen Rückfall hatten). Es wurde ein ähnliches Sicherheitsprofil in der Phase, in der die Behandlung wiederaufgenommen wurde, beobachtet wie vor der Behandlungsunterbrechung.

Signifikante Verbesserungen des DLQI (Dermatology Life Quality Index) gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Placebo (Studien I und II) und Methotrexat (Studie II) wurden zu Woche 16 festgestellt. In Studie I verbesserten sich die Summenwerte der körperlichen und mentalen SF-36-Komponenten im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant.

In einer offenen Fortsetzungsstudie mit Patienten, bei denen wegen eines PASI-Ansprechens von unter 50 % die Dosis von 40 mg jede zweite Woche auf 40 mg wöchentlich gesteigert wurde, erzielten 26,4 % (92/349) bzw. 37,8 % (132/349) der Patienten ein PASI-75-Ansprechen in Woche 12 bzw. 24.

Die Psoriasisstudie III (REACH) verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab *versus* Placebo an 72 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis und Hand- und/oder Fußpsoriasis. Die Patienten erhielten 16 Wochen lang nach einer Anfangsdosis von 80 mg Adalimumab jede zweite Woche 40 mg Adalimumab (beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis) oder Placebo. Zu Woche 16 erreichte ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten, die Adalimumab erhielten, den PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ für die Hände und/oder Füße im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten (30,6 % *versus* 4,3 % [ $p = 0,014$ ]).

Die Psoriasisstudie IV verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab *versus* Placebo an 217 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Nagel-Psoriasis. Nach einer Anfangsdosis von 80 mg Adalimumab erhielten die Patienten 26 Wochen lang jede zweite Woche 40 mg Adalimumab (beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis) oder Placebo. Im Anschluss erhielten sie über 26 weitere Wochen eine offene Adalimumab-Behandlung. Die Nagel-Psoriasis wurde anhand des Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), des Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) und des Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) beurteilt (siehe Tabelle 18). Adalimumab zeigte einen therapeutischen Nutzen bei Nagel-Psoriasis-Patienten mit unterschiedlichem Ausmaß der Hautbeteiligung ( $KOF \geq 10\%$  (60 % der Patienten) sowie  $KOF < 10\%$  und  $\geq 5\%$  (40 % der Patienten)).

**Tabelle 18**  
**Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Psoriasisstudie IV nach 16, 26 und 52 Wochen**

<b>Endpunkt</b>	<b>Woche 16 placebokontrolliert</b>		<b>Woche 26 placebokontrolliert</b>		<b>Woche 52 offen</b>
	<b>Placebo N = 108</b>	<b>Adali- mumab 40 mg jede zweite Woche N = 109</b>	<b>Placebo N = 108</b>	<b>Adali- mumab 40 mg jede zweite Woche N = 109</b>	<b>Adalimumab 40 mg jede zweite Woche N = 80</b>
<b>≥ mNAPSI 75 (%)</b>	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
<b>PGA-F erscheinungsfrei/minimal und Verbesserung um ≥ 2 Stufen (%)</b>	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
<b>Prozentuale Veränderung des NAPSI bei allen Fingernägeln (%)</b>	-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

Die mit Adalimumab behandelten Patienten erreichten in Woche 26 statistisch signifikante Verbesserungen im DLQI verglichen mit Placebo.

#### *Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Erwachsenen*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien und in einer offenen Fortsetzungsstudie an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa (HS) untersucht. Diese Patienten wiesen eine Unverträglichkeit, eine Kontraindikation oder ein unzureichendes Ansprechen gegenüber einer systemischen antibiotischen Therapie nach einem mindestens 3-monatigen Behandlungsversuch auf. Die Patienten in den Studien HS-I und HS-II waren in Hurley-Stadium II oder III der Krankheit mit mindestens 3 Abszessen oder entzündlichen Knoten.

In der Studie HS-I (PIONEER I) wurden 307 Patienten in 2 Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, danach 80 mg in Woche 2 und ab Woche 4 bis Woche 11 40 mg wöchentlich. Eine gleichzeitige Behandlung mit Antibiotika war während der Studie nicht erlaubt. Nach einer 12-wöchigen Behandlung wurden die Patienten, die in Periode A Adalimumab erhalten hatten, in Periode B erneut in eine von drei Behandlungsgruppen randomisiert (40 mg Adalimumab wöchentlich, 40 mg Adalimumab jede zweite Woche oder Placebo von Woche 12 bis Woche 35). Patienten, die in Periode A Placebo erhalten hatten, wurden einer Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich in Periode B zugeteilt.

In der Studie HS-II (PIONEER II) wurden 326 Patienten in 2 Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, danach 80 mg in Woche 2 und ab Woche 4 bis Woche 11 40 mg wöchentlich. 19,3 % der Patienten erhielten während der Studie eine fortgesetzte Basistherapie mit oralen Antibiotika. Nach einer 12-wöchigen Behandlung wurden die Patienten, die in Periode A Adalimumab erhalten hatten, in Periode B erneut in eine von drei Behandlungsgruppen randomisiert (40 mg Adalimumab wöchentlich, 40 mg Adalimumab jede zweite Woche oder Placebo von Woche 12 bis Woche 35). Patienten, die in Periode A Placebo erhalten hatten, wurden in Periode B der Placebogruppe zugeteilt.

Patienten, die an Studie HS-I oder HS-II teilgenommen hatten, waren für die Aufnahme in eine offene Fortsetzungsstudie geeignet, in der 40 mg Adalimumab wöchentlich verabreicht wurden. Die

durchschnittliche Exposition lag in allen Adalimumab-Populationen bei 762 Tagen. Während aller drei Studien wendeten die Patienten täglich eine topische antiseptische Waschlösung an.

#### Klinisches Ansprechen

Die Verringerung der entzündlichen Läsionen und die Prävention einer Verschlimmerung der Abszesse und dränierenden Fisteln wurden anhand des Hidradenitis Suppurativa Clinical Response beurteilt (HiSCR; eine mindestens 50%ige Abnahme der Gesamtzahl an Abszessen und entzündlichen Knoten und keine Zunahme der Anzahl an Abszessen sowie der Anzahl an dränierenden Fisteln gegenüber Baseline). Die Verringerung der HS-bezogenen Hautschmerzen wurde mithilfe einer numerischen Bewertungsskala bei Patienten beurteilt, die auf einer Skala mit 11 Punkten zu Beginn der Studie einen Score von 3 oder höher aufwiesen.

Im Vergleich zu Placebo erreichte ein signifikant höherer Anteil der mit Adalimumab behandelten Patienten ein HiSCR-Ansprechen zu Woche 12. In Woche 12 wies ein signifikant höherer Anteil an Patienten in Studie HS-II eine klinisch relevante Verringerung der HS-bezogenen Hautschmerzen auf (siehe Tabelle 19). Bei den mit Adalimumab behandelten Patienten war das Risiko eines Krankheitsschubes während der ersten 12 Behandlungswochen signifikant reduziert.

**Tabelle 19**  
**Ergebnisse bezüglich Wirksamkeit nach 12 Wochen, Studie HS-I und HS-II**

	Studie HS-I		Studie HS-II	
	Placebo	40 mg Adalimumab wöchentlich	Placebo	40 mg Adalimumab wöchentlich
<b>Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)<sup>a</sup></b>	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)*	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %)***
<b>≥ 30 %ige Verringerung der Hautschmerzen<sup>b</sup></b>	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)***

\* p < 0,05, \*\*\* p < 0,001, Adalimumab gegenüber Placebo

<sup>a</sup> Unter allen randomisierten Patienten

<sup>b</sup> Unter den Patienten mit einer anfänglichen Einstufung der HS-bezogenen Hautschmerzen ≥ 3 auf Basis einer numerischen Bewertungsskala von 0 bis 10; 0 = keine Hautschmerzen, 10 = die schlimmsten vorstellbaren Hautschmerzen

Die Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich führte zu einer signifikanten Verringerung des Risikos einer Verschlimmerung von Abszessen und dränierenden Fisteln. Etwa doppelt soviele Patienten in der Placebogruppe wiesen im Vergleich zur Adalimumab-Gruppe in den ersten 12 Wochen der Studien HS-I und HS-II eine Verschlimmerung der Abszesse (23,0 % gegenüber 11,4 %) und dränierenden Fisteln (30,0 % gegenüber 13,9 %) auf.

In Woche 12 wurden gegenüber den Ausgangswerten im Vergleich zu Placebo größere Verbesserungen hinsichtlich der anhand des *Dermatology Life Quality Index* (DLQI; Studie HS-I und HS-II) gemessenen hautspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der anhand des *Treatment Satisfaction Questionnaire – Medication* (TSQM; Studie HS-I und HS-II) gemessenen allgemeinen Zufriedenheit der Patienten mit der medikamentösen Behandlung und der anhand des *Physical Component Summary Score* des SF-36-Fragebogens (Studie HS-I) gemessenen körperlichen Gesundheit festgestellt.

Unter den Patienten, die in Woche 12 mindestens teilweise auf die Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich angesprochen haben, war die HiSCR-Rate in Woche 36 höher bei Patienten, die weiterhin wöchentlich mit Adalimumab behandelt wurden, als bei Patienten, deren Dosisintervall auf jede zweite Woche verlängert wurde oder bei denen die Behandlung abgesetzt wurde (siehe Tabelle 20).

**Tabelle 20**  
**Anteil der Patienten<sup>a</sup> unter wöchentlicher Behandlung mit Adalimumab in Woche 12, die nach Neuzuweisung der Behandlung HiSCR<sup>b</sup> in Woche 24 und 36 erreichten**

	<b>Placebo (Behandlungsabbruch) N = 73</b>	<b>Adalimumab 40 mg jede zweite Woche N = 70</b>	<b>Adalimumab 40 mg wöchentlich N = 70</b>
<b>Woche 24</b>	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
<b>Woche 36</b>	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

<sup>a</sup> Patienten mit einem mindestens teilweisen Ansprechen auf 40 mg Adalimumab wöchentlich nach 12 Behandlungswochen.

<sup>b</sup> Patienten, die die im Prüfplan festgelegten Kriterien im Hinblick auf einen Verlust des Ansprechens oder keine Verbesserung erfüllten, mussten aus den Studien ausscheiden und wurden als *Non-Responder* gewertet.

Unter den Patienten, die in Woche 12 mindestens teilweise auf die Behandlung angesprochen haben und die weiterhin mit Adalimumab behandelt wurden, betrug die HiSCR-Rate in Woche 48 68,3 % und in Woche 96 65,1 %. Bei einer langfristigen Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich über 96 Wochen wurden keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit identifiziert.

Unter den Patienten in den Studien HS-I und HS-II, deren Behandlung mit Adalimumab in Woche 12 abgesetzt wurde, war die HiSCR-Rate 12 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich vergleichbar mit der Rate vor dem Absetzen der Behandlung (56,0 %).

#### *Morbus Crohn*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden bei über 1.500 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem Morbus Crohn (*Crohn's Disease Activity Index* (CDAI)  $\geq 220$  und  $\leq 450$ ) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit Aminosalicylaten, Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva war erlaubt, und bei 80 % der Patienten wurde mindestens eines dieser Medikamente fortgeführt.

Die Induktion einer klinischen Remission (definiert als CDAI  $< 150$ ) wurde in zwei Studien, MC-Studie I (CLASSIC I) und MC-Studie II (GAIN), untersucht. In der MC-Studie I wurden 299 Patienten, die zuvor nicht mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, in eine von vier Behandlungsgruppen randomisiert: Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Adalimumab in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2 sowie 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2. In der MC-Studie II wurden 325 Patienten, die nicht mehr ausreichend auf Infliximab ansprachen oder eine Unverträglichkeit gegenüber Infliximab zeigten, randomisiert und erhielten entweder 160 mg Adalimumab in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 oder Placebo in Woche 0 und 2. Patienten, bei denen sich primär keine Wirkung zeigte, wurden aus diesen Studien ausgeschlossen und nicht weiter untersucht.

Der Erhalt der klinischen Remission wurde in der MC-Studie III (CHARM) untersucht. In der offenen Induktionsphase der MC-Studie III erhielten 854 Patienten 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2. In Woche 4 wurden die Patienten randomisiert und erhielten entweder 40 mg alle zwei Wochen, 40 mg jede Woche oder Placebo über den gesamten Studienzeitraum von 56 Wochen. Patienten, die auf die Therapie ansprachen (Minderung des CDAI  $\geq 70$ ), wurden in Woche 4 stratifiziert und unabhängig von denen, die bis Woche 4 noch keine Wirkung zeigten, analysiert. Ein Ausschleichen der Glukokortikoide war ab der 8. Woche erlaubt.

Die klinischen Remissions- und Ansprechraten für die MC-Studie I und die MC-Studie II sind in Tabelle 21 aufgeführt.

**Tabelle 21**  
**Induktion der klinischen Remission und des Ansprechens**  
**(Prozent der Patienten)**

	MC-Studie I: Infliximab-naive Patienten			MC-Studie II: Infliximab-erfahrene Patienten	
	Placebo N = 74	Adali-mumab 80/40 mg N = 75	Adali-mumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
<b>Woche 4</b>					
<b>Klinische Remission</b>	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
<b>Klinisches Ansprechen (CR-100)</b>	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Alle p-Werte beziehen sich auf die paarweisen Vergleiche der Anteile für Adalimumab *versus* Placebo

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

Die Remissionsraten in Woche 8 für die Induktionsdosierung mit 160/80 mg und mit 80/40 mg waren vergleichbar, unter der Dosierung mit 160/80 mg wurden häufiger Nebenwirkungen beobachtet.

In Woche 4 zeigten in der MC-Studie III 58 % (499/854) der Patienten ein klinisches Ansprechen und wurden in der primären Analyse erfasst. Von diesen Patienten mit klinischem Ansprechen in Woche 4 hatten 48 % bereits zuvor TNF-Antagonisten erhalten. Die Raten der anhaltenden Remission und des Ansprechens sind in Tabelle 22 aufgeführt. Die Ergebnisse zur klinischen Remission waren weitgehend konstant, unabhängig davon, ob früher bereits ein TNF-Antagonist verabreicht wurde.

Adalimumab verringerte im Vergleich zu Placebo krankheitsbezogene Klinkaufenthalte und Operationen in Woche 56 signifikant.

**Tabelle 22**  
**Aufrechterhaltung der klinischen Remission und des Ansprechens**  
**(Prozent der Patienten)**

	Placebo	40 mg Adalimumab jede zweite Woche	40 mg Adalimumab jede Woche
<b>Woche 26</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klinische Remission	17 %	40 %*	47 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patienten in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage <sup>a</sup>	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
<b>Woche 56</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klinische Remission	12 %	36 %*	41 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patienten in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage <sup>a</sup>	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

\* p < 0,001 bezogen auf den Vergleich der Zahlen für Adalimumab *versus* Placebo

\*\* p < 0,02 bezogen auf den Vergleich der Zahlen für Adalimumab *versus* Placebo

<sup>a</sup> Von den Patienten, die Glukokortikoide zu Beginn erhalten haben

Bei den Patienten, die bis Woche 4 nicht angesprochen hatten, zeigte sich bei 43 % der mit Adalimumab behandelten Patienten in Woche 12 eine Wirkung im Vergleich zu 30 % der Placebopatienten. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass einige Patienten, die bis Woche 4 noch

nicht auf die Therapie angesprochen haben, von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine Fortsetzung der Therapie über die 12. Woche hinaus zeigte keine signifikant höhere Ansprechraten (siehe Abschnitt 4.2).

117 von 276 Patienten aus der MC-Studie I und 272 von 777 aus den MC-Studien II und III wurden mindestens 3 Jahre in einer offenen Studie mit Adalimumab weiterbehandelt. 88 bzw. 189 Patienten blieben weiterhin in klinischer Remission. Ein klinisches Ansprechen (CR-100) wurde bei 102 bzw. 233 Patienten erhalten.

#### Lebensqualität

In der MC-Studie I und der MC-Studie II zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung im krankheitsspezifischen IBDQ(*Inflammatory-Bowel-Disease-Questionnaire*)-Gesamtscore in Woche 4 bei Patienten, die in die Adalimumab-Gruppen 80/40 mg und 160/80 mg randomisiert wurden, im Vergleich zur Placebogruppe. Dasselbe zeigte sich in der MC-Studie III in Woche 26 und 56 in den Adalimumab-Behandlungsgruppen im Vergleich zur Placebogruppe.

#### *Colitis ulcerosa*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab-Mehrfachdosen wurden bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (Mayo-Score 6 bis 12 mit Endoskopie-Subscore 2 bis 3) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht.

In der UC-I-Studie wurden 390 Patienten, die gegenüber TNF-Antagonisten naiv waren, randomisiert: sie erhielten entweder Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 oder 80 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Nach Woche 2 erhielten die Patienten in beiden Adalimumab-Armen jede zweite Woche 40 mg. Eine klinische Remission (definiert als Mayo-Score  $\leq 2$  mit keinem Subscore  $> 1$ ) wurde in Woche 8 bewertet.

In der UC-II-Studie erhielten 248 Patienten 160 mg Adalimumab in Woche 0, 80 mg in Woche 2 und danach jede zweite Woche 40 mg und 246 Patienten erhielten Placebo. Die klinischen Ergebnisse wurden auf Einleitung einer Remission in Woche 8 und Bestehen der Remission in Woche 52 bewertet.

Eine klinische Remission zu einem statistisch signifikanten größeren Prozentsatz gegenüber Placebo erreichten Patienten mit einer Induktionsdosis von 160/80 mg Adalimumab in Woche 8 in der UC-I-Studie (18 % unter Adalimumab vs. 9 % unter Placebo;  $p = 0,031$ ) und UC-II-Studie (17 % unter Adalimumab vs. 9 % unter Placebo;  $p = 0,019$ ). In der UC-II-Studie waren unter Adalimumab-Behandlung 21/41 (51 %) Patienten, die in Woche 8 in Remission waren, in Woche 52 in Remission.

Tabelle 23 zeigt die Ergebnisse der gesamten Population aus der UC-II-Studie.

**Tabelle 23**  
**Ansprechen, Remission und Mukosaheilung in der UC-II-Studie**  
**(prozentualer Anteil der Patienten)**

	Placebo	Adalimumab 40 mg jede zweite Woche
<b>Woche 52</b>	<b>N = 246</b>	<b>N = 248</b>
Klinisches Ansprechen	18 %	30 %*
Klinische Remission	9 %	17 %*
Mukosaheilung	15 %	25 %*
Steroidfreie Remission für ≥ 90 Tage <sup>a</sup>	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
<b>Woche 8 und 52</b>		
Anhaltendes Ansprechen	12 %	24 % **
Anhaltende Remission	4 %	8 %*
Anhaltende Mukosaheilung	11 %	19 %*

Klinische Remission bedeutet Mayo Score ≤ 2 mit keinem Subscore > 1;

Klinisches Ansprechen bedeutet eine Abnahme im Mayo-Score gegenüber Studienbeginn um ≥ 3 Punkte und ≥ 30 % plus eine Abnahme im rektalen Blutungs-Subscore [RBS] ≥ 1 oder einen absoluten RBS von 0 oder 1;

\* p < 0,05 für Adalimumab *versus* Placebo paarweiser Vergleich der Anteile

\*\* p < 0,001 für Adalimumab *versus* Placebo paarweiser Vergleich der Anteile

<sup>a</sup> Verabreichung von Glukokortikoiden zu Studienbeginn

Von den Patienten mit einem Ansprechen in Woche 8 sprachen in Woche 52 47 % an, waren 29 % in Remission, hatten 41 % eine Mukosaheilung und waren 20 % in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage.

Bei annähernd 40 % Patienten der UC-II-Studie hatte zuvor die Anti-TNF-Behandlung mit Infliximab versagt. Die Wirksamkeit von Adalimumab war bei diesen Patienten im Vergleich zu Patienten, die Anti-TNF naiv waren, verringert. Unter den Patienten, bei denen zuvor eine Anti-TNF-Behandlung versagt hatte, wurde bei 3 % der Patienten, die Placebo erhalten hatten, und bei 10 % der Patienten, die Adalimumab erhalten hatten, in Woche 52 eine Remission erreicht.

Patienten aus den UC-I- und UC-II-Studien hatten die Möglichkeit, an einer offenen Langzeit-Fortsetzungsstudie (UC-III) teilzunehmen. Nach Behandlung mit Adalimumab über 3 Jahre waren 75 % (301/402) nach Partial-Mayo-Score weiterhin in klinischer Remission.

#### Hospitalisierungsraten

Innerhalb der 52 Wochen der Studien UC-I und UC-II wurden für den Adalimumab-Behandlungsarm im Vergleich zum Placeboarm niedrigere Raten bezüglich allgemeiner sowie Colitis-ulcerosa-bedingter Krankenhausaufenthalte beobachtet. Die Zahl an allgemeinen Hospitalisierungen betrug in der Adalimumab-Behandlungsgruppe 0,18 pro Patientenjahr gegenüber 0,26 pro Patientenjahr in der Placebogruppe, und die entsprechenden Zahlen für Colitis-ulcerosa-verursachte Hospitalisierungen waren 0,12 pro Patientenjahr gegenüber 0,22 pro Patientenjahr.

#### Lebensqualität

In der Studie UC-II resultierte die Behandlung mit Adalimumab in einer Verbesserung des *Inflammatory-Bowel-Disease-Questionnaire*(IBDQ)-Score.

#### Uveitis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in zwei randomisierten, doppelmaskierten, placebokontrollierten Studien (UV I und II) bei erwachsenen Patienten mit nicht infektiöser Uveitis

intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis beurteilt, ausgenommen Patienten mit isolierter Uveitis anterior. Die Patienten erhielten Placebo oder eine Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit einem nicht biologischen Immunsuppressivum war erlaubt.

In der Studie UV I wurden 217 Patienten untersucht, die trotz Behandlung mit Kortikosteroiden (Prednison oral in einer Dosierung von 10 bis 60 mg/Tag) eine aktive Uveitis aufwiesen. Alle Patienten erhielten bei Eintritt in die Studie 2 Wochen lang eine standardisierte Prednison-Dosis von 60 mg/Tag. Darauf folgte eine verpflichtende Steroidausschleichung, sodass die Kortikosteroide bis Woche 15 vollständig abgesetzt waren.

In der Studie UV II wurden 226 Patienten mit inaktiver Uveitis untersucht, die bei Baseline zur Kontrolle ihrer Erkrankung dauerhaft mit Kortikosteroiden behandelt werden mussten (Prednison oral 10 bis 35 mg/Tag). Danach folgte eine verpflichtende Steroidausschleichung, sodass die Kortikosteroide bis Woche 19 vollständig abgesetzt waren.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt beider Studien war die „Dauer bis zum Behandlungsversagen“. Das Behandlungsversagen wurde definiert durch eine Verschlechterung in einer der vier Komponenten: entzündliche Läsionen der Ader- und Netzhaut und/oder entzündliche Gefäßläsionen der Netzhaut, Grad der Vorderkammerzellen, Grad der Glaskörpertrübung und bestkorrigierter Visus (best corrected visual acuity, BCVA).

Die Patienten, die die Studien UV I und UV II abgeschlossen hatten, konnten in eine unkontrollierte Langzeit-Fortsetzungsstudie, mit einer ursprünglich geplanten Dauer von 78 Wochen, eingeschlossen werden. Die Patienten durften die Studienmedikation über die Woche 78 hinaus fortsetzen bis sie Zugang zu Adalimumab hatten.

#### Klinisches Ansprechen

Die Ergebnisse aus beiden Studien zeigten eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos eines Behandlungsversagens bei Patienten unter Behandlung mit Adalimumab gegenüber Patienten, die Placebo erhielten (siehe Tabelle 24). Beide Studien zeigten im Vergleich zu Placebo eine frühzeitig einsetzende und anhaltende Auswirkung von Adalimumab auf die Rate an Behandlungsversagen (siehe Abbildung 2).

**Tabelle 24**  
**Dauer bis zum Behandlungsversagen in den Studien UV I und UV II**

Auswertung Behandlung	N	Versagen N (%)	Dauer (Median) bis zum Versagen (Monate)	HR <sup>a</sup>	95 %-KI für HR <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 in der Studie UV I</b>						
Primäre Auswertung (ITT-Population)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
<b>Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 2 in der Studie UV II</b>						
Primäre Auswertung (ITT-Population)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	n. b. <sup>c</sup>	0,57	0,39; 0,84	0,004

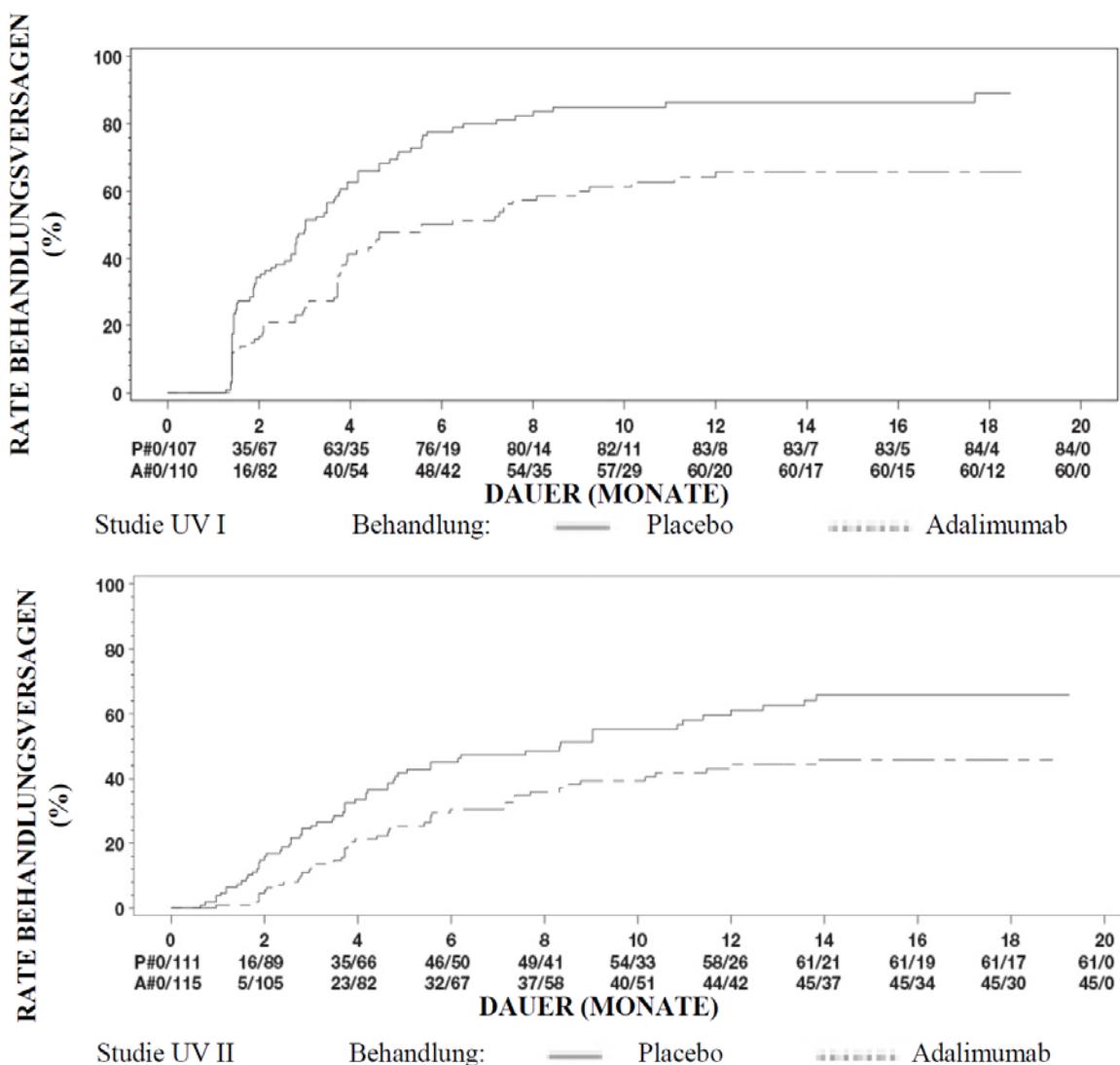
Hinweis: Ein Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 (Studie UV I) bzw. in oder nach Woche 2 (Studie UV II) wurde als Ereignis gewertet. Ein Ausscheiden aus anderen Gründen als Behandlungsversagen wurde zum Zeitpunkt des Ausscheidens zensiert.

<sup>a</sup> HR von Adalimumab gegenüber Placebo der Cox-Regressionsanalyse mit Behandlung als Faktor.

<sup>b</sup> 2-seitiger p-Wert vom Log-Rank-Test.

<sup>c</sup> n. b. = nicht bestimmbar. Bei weniger als der Hälfte der Risikopatienten kam es zu einem Ereignis.

**Abb. 2**  
**Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 (Studie UV I) bzw. Woche 2 (Studie UV II)**



Hinweis: P# = Placebo (Anzahl an Ereignissen/Anzahl Risikopatienten); A# = Adalimumab (Anzahl an Ereignissen/Anzahl Risikopatienten)

In der Studie UV I wurden für jede Komponente des Behandlungsversagens statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Adalimumab gegenüber Placebo festgestellt. In der Studie UV II wurden statistisch signifikante Unterschiede nur für die Sehschärfe festgestellt, doch die Ergebnisse der anderen Komponenten fielen numerisch zugunsten von Adalimumab aus.

Von den 424 Studienteilnehmern, die in die unkontrollierte Langzeit-Fortsetzungsstudie von den Studien UV I und UV II eingeschlossen waren, erwiesen sich 60 Studienteilnehmer als nicht auswertbar (z. B. aufgrund von Abweichungen oder durch Komplikationen nachrangig einer diabetischen Retinopathie, die auf eine Operation des grauen Stars oder Glaskörperentfernung zurückzuführen waren). Sie wurden deshalb von der primären Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen. Von den 364 verbleibenden Patienten waren 269 Patienten (74 %) nach 78 Wochen noch auf Adalimumab-Therapie. Basierend auf dem betrachteten datenbasierten Ansatz waren 216 (80,3 %) Patienten symptomfrei (keine aktiven entzündlichen Läsionen, Grad der Vorderkammerzellen  $\leq 0,5+$ , Grad der Glaskörpertrübung  $\leq 0,5+$ ) mit einer einhergehenden Steroiddosis  $\leq 7,5$  mg pro Tag und 178 (66,2 %) waren in einer steroid-freien Ruhephase. In Woche 78 wurde bei 88,6 % der Augen der bestkorrigierte Visus (*best corrected visual acuity*, BCVA) entweder verbessert oder erhalten (< 5 Zeichen der Verschlechterung). Die Daten, die über die Woche 78 hinaus erhoben wurden, waren im

Allgemeinen übereinstimmend mit diesen Daten, aber die Anzahl von eingeschlossenen Studienteilnehmern war nach dieser Zeit zurückgegangen. Ursächlich für die vorzeitige Beendigung der Studie waren in 18 % der Fälle das Auftreten von Nebenwirkungen und in 8 % der Fälle ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung mit Adalimumab.

### Lebensqualität

In beiden klinischen Studien wurde die Therapiebewertung aus Patientensicht (patient reported outcome, PRO) hinsichtlich des Sehvermögens mithilfe des NEI VFQ-25 beurteilt. Bei den meisten Subscores fielen die Ergebnisse numerisch zugunsten von Adalimumab aus. Ein statistisch signifikanter mittlerer Unterschied bestand in der Studie UV I beim allgemeinen Sehvermögen, bei Augenschmerzen, Nahsicht, mentaler Gesundheit und dem Gesamtscore, in der Studie UV II beim allgemeinen Sehvermögen und der mentalen Gesundheit. Weitere Wirkungen in Bezug auf das Sehvermögen fielen in der Studie UV I beim Farbsehen und in der Studie UV II beim Farbsehen, dem peripheren Sehen und der Nahsicht numerisch nicht zugunsten von Adalimumab aus.

### Immunogenität

Unter der Behandlung mit Adalimumab kann es zur Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern kommen. Die Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern ist mit einer erhöhten Clearance und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab verbunden. Zwischen der Anwesenheit von Anti-Adalimumab-Antikörpern und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen gibt es keinen offensichtlichen Zusammenhang.

### Kinder und Jugendliche

#### *Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)*

#### Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in zwei Studien (pJIA I und II) an Kindern mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis oder polyartikulärem Verlauf untersucht, die zu Erkrankungsbeginn verschiedene Subtypen der juvenilen idiopathischen Arthritis aufwiesen (am häufigsten waren Rheumafaktor negativer oder positiver Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis).

#### pJIA I

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie an 171 Kindern und Jugendlichen (4 – 17 Jahre alt) mit polyartikulärer JIA untersucht. In der offenen Einleitungsphase (OL LI) wurden die Patienten in zwei Gruppen stratifiziert: mit Methotrexat (MTX) behandelte oder nicht mit MTX behandelte Patienten. Patienten, die im Nicht-MTX-Arm waren, waren entweder MTX-naiv oder MTX war mindestens zwei Wochen vor Verabreichung der Studienmedikation abgesetzt worden. Die Patienten erhielten stabile Dosen von nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) und/oder Prednison ( $\leq 0,2 \text{ mg/kg/Tag}$  oder maximal 10 mg/Tag). In der OL-LI-Phase erhielten alle Patienten 16 Wochen lang  $24 \text{ mg/m}^2$  bis zu einer Maximaldosis von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche. Die Patientenverteilung nach Alter und minimaler, mittlerer und maximaler Dosis, wie sie während der OL-LI-Phase verabreicht wurde, ist in Tabelle 25 dargestellt.

**Tabelle 25**  
**Patientenverteilung nach Alter und verabreicherter Adalimumab-Dosis während der OL-LI-Phase**

Altersgruppe	Patientenanzahl zu Studienbeginn N (%)	Minimale, mittlere und maximale Dosis
4 bis 7 Jahre	31 (18,1)	10, 20 und 25 mg
8 bis 12 Jahre	71 (41,5)	20, 25 und 40 mg
13 bis 17 Jahre	69 (40,4)	25, 40 und 40 mg

Die Patienten, die ein pädiatrisches ACR-30-Ansprechen in Woche 16 zeigten, waren für die Randomisierung in die doppelblinde (DB-)Studienphase geeignet und erhielten entweder Adalimumab (24 mg/m<sup>2</sup> bis zu einer maximalen Einzeldosis von 40 mg) oder Placebo jede zweite Woche für weitere 32 Wochen oder bis zu einem Wiederaufflammen der Erkrankung. Kriterien für ein Wiederaufflammen der Erkrankung waren definiert als eine Verschlechterung von ≥ 30 % im Vergleich zu Studienbeginn bei ≥ 3 von 6 pädiatrischen ACR-Core-Kriterien, ≥ 2 aktive Gelenke und eine Verbesserung von > 30 % in nicht mehr als einem der 6 Kriterien. Nach 32 Wochen oder bei Wiederaufflammen der Erkrankung waren die Patienten für die Überführung in die offene Fortsetzungsphase (OLE) geeignet.

**Tabelle 26**  
**Pädiatrisches ACR-30-Ansprechen in der JIA-Studie**

Studienarm Phase	MTX		Ohne MTX	
	OL-LI 16 Wochen			
Pädiatrisches ACR-30-Ansprechen (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Ergebnisse zur Wirksamkeit				
Doppelblind 32 Wochen	Adalimumab/ MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Wiederaufflammen der Erkrankung nach 32 Wochen <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>
Mediane Zeit bis zum Wiederaufflammen der Erkrankung	> 32 Wochen	20 Wochen	> 32 Wochen	14 Wochen

<sup>a</sup> Pädiatrisches ACR-30/50/70-Ansprechen in Woche 48 war signifikant größer als bei mit Placebo behandelten Patienten

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

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

Unter den Patienten, die in Woche 16 (n = 144) ansprachen, wurde das pädiatrische ACR-30/50/70/90-Ansprechen für bis zu 6 Jahre in der OLE-Phase bei denjenigen aufrechterhalten, die Adalimumab während der ganzen Studie über erhielten. Insgesamt wurden 19 Patienten (11 zu Studienbeginn in der Altersgruppe von 4 bis 12 Jahren und 8 zu Studienbeginn in der Altersgruppe von 13 bis 17 Jahren) 6 Jahre oder länger behandelt.

Das Gesamtansprechen bei der Kombinationstherapie von Adalimumab und MTX war allgemein besser, und weniger Patienten entwickelten Antikörper im Vergleich zur Adalimumab-Monotherapie. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse wird der Einsatz von Adalimumab in Kombination mit MTX empfohlen. Bei Patienten, bei denen der MTX-Einsatz nicht geeignet ist, wird eine Monotherapie mit Adalimumab empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer offenen, multizentrischen Studie an 32 Kleinkindern/Kindern (im Alter von 2 – < 4 Jahren oder im Alter von 4 Jahren und älter mit einem Körpergewicht < 15 kg) mit mittelschwerer bis schwerer aktiver polyartikulärer JIA untersucht. Die Patienten erhielten als Einzeldosis mittels subkutaner Injektion mindestens 24 Wochen lang jede zweite Woche 24 mg Adalimumab/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) bis zu einer maximalen Dosis von 20 mg. Während der Studie verwendeten die meisten Patienten eine MTX-Begleittherapie, die Anwendung von Glukokortikoiden oder NSARs wurde seltener berichtet.

In Woche 12 und Woche 24 betrug unter Auswertung der beobachteten Daten das pädiatrische ACR-30-Ansprechen 93,5 % bzw. 90,0 %. Die Anteile an Patienten mit pädiatrischem ACR-50/70/90-Ansprechen betrugen 90,3 %/61,3 %/38,7 % bzw. 83,3 %/73,3 %/36,7 % in Woche 12 und Woche 24. Von den Patienten, die in Woche 24 ein pädiatrisches ACR-30-Ansprechen zeigten (n = 27 von 30 Patienten), wurde das pädiatrische ACR-30-Ansprechen bis zu 60 Wochen in der OLE-Phase bei den Patienten aufrechterhalten, die Adalimumab über diesen Zeitraum erhielten. Insgesamt wurden 20 Patienten 60 Wochen oder länger behandelt.

#### Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie bei 46 pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 bis 17 Jahren) mit mittelschwerer Enthesitis-assozierter Arthritis untersucht. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten 12 Wochen lang entweder 24 mg Adalimumab/m<sup>2</sup> KOF bis zu maximal 40 mg Adalimumab oder Placebo jede zweite Woche. Der doppelblinden Phase folgte eine offene Fortsetzungsphase (OL). Während dieser Zeit erhielten die Patienten subkutan bis zu weiteren 192 Wochen jede zweite Woche 24 mg Adalimumab/m<sup>2</sup> (KOF) bis zu maximal 40 mg Adalimumab. Der primäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung in der Anzahl der aktiven Gelenke mit Arthritis (Schwellung nicht als Folge von Deformierung oder Gelenke mit Bewegungsverlust plus Schmerzen und/oder Druckschmerzempfindlichkeit) zu Woche 12 gegenüber dem Therapiebeginn. Er wurde mit einer durchschnittlichen prozentualen Abnahme von -62,6 % (Median der prozentualen Abnahme – 88,9 %) bei Patienten in der Adalimumab-Gruppe im Vergleich zu -11,6 % (Median der prozentualen Abnahme – 50 %) bei Patienten in der Placebogruppe erreicht. Die Verbesserung in der Anzahl der aktiven Gelenke mit Arthritis wurde während der OL-Phase bis Woche 156 für 26 von 31 (84 %) Patienten der Adalimumab-Gruppe, die in der Studie verblieben sind, aufrechterhalten. Obwohl statistisch nicht signifikant, zeigte die Mehrheit der Patienten eine klinische Verbesserung bei den sekundären Endpunkten, wie z. B. Anzahl der Stellen mit Enthesitis, Anzahl schmerzempfindlicher Gelenke (TJC), Anzahl geschwollener Gelenke (SJC), pädiatrisches ACR-50-Ansprechen und pädiatrisches ACR-70-Ansprechen.

#### *Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen*

Die Wirksamkeit von Adalimumab wurde in einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie mit 114 pädiatrischen Patienten ab 4 Jahren mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis untersucht, deren topische Therapie und Heliotherapie oder Phototherapie unzureichend war (schwere chronische Plaque-Psoriasis ist definiert durch einen PGA ≥ 4 oder > 20 % KOF-Beteiligung oder > 10 % KOF-Beteiligung mit sehr dicken Läsionen oder PASI ≥ 20 oder ≥ 10 mit klinisch relevanter Beteiligung von Gesicht, Genitalbereich oder Händen/Füßen).

Patienten erhielten Adalimumab 0,8 mg/kg jede zweite Woche (bis zu 40 mg), 0,4 mg/kg jede zweite Woche (bis zu 20 mg) oder Methotrexat 0,1 – 0,4 mg/kg wöchentlich (bis zu 25 mg). In Woche 16 hatten mehr Patienten, die in die Adalimumab-Gruppe mit 0,8 mg/kg randomisiert waren, positive Wirksamkeitsnachweise (z. B. PASI-75) als jene, die in die Gruppe mit 0,4 mg/kg jede zweite Woche oder in die MTX-Gruppe randomisiert waren.

**Tabelle 27**  
**Wirksamkeitsergebnisse bei pädiatrischer Plaque-Psoriasis in Woche 16**

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

<sup>a</sup> MTX = Methotrexat

<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

Bei Patienten, die PASI-75 und einen PGA, definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, erreichten, wurde die Behandlung bis zu 36 Wochen lang abgesetzt. Diese Patienten wurden dahingehend beobachtet, ob sie einen Rückfall erlitten (z. B. Verschlechterung des PGA um mindestens zwei Grade). Die Behandlung der Patienten wurde dann wieder mit 0,8 mg Adalimumab/kg jede zweite Woche für weitere 16 Wochen aufgenommen. Die Ansprechraten, die während der erneuten Behandlung beobachtet wurden, waren vergleichbar mit denen in der vorherigen doppelblinden Phase: PASI-75-Ansprechen von 78,9 % (15 von 19 Patienten) und PGA (definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“) von 52,6 % (10 von 19 Patienten).

In der offenen Fortsetzungsphase der Studie wurden für bis zu weiteren 52 Wochen ein PASI-75-Ansprechen und PGA, definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, aufrechterhalten; es gab keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit.

#### *Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Jugendlichen*

Es gibt keine klinischen Studien mit Adalimumab bei jugendlichen Patienten mit HS. Es ist zu erwarten, dass Adalimumab bei der Behandlung von jugendlichen Patienten mit HS wirksam ist, da die Wirksamkeit und die Dosis-Wirkungsbeziehung bei erwachsenen HS-Patienten nachgewiesen wurde und es wahrscheinlich ist, dass Krankheitsverlauf, Pathophysiologie und Arzneimittelwirkungen bei gleicher Exposition im Wesentlichen ähnlich sind wie bei Erwachsenen. Die Sicherheit der empfohlenen Adalimumab-Dosis bei Jugendlichen mit HS basiert auf dem indikationsübergreifenden Sicherheitsprofil von Adalimumab bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen bei ähnlicher Dosierung oder häufigerer Gabe (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen*

Adalimumab wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden klinischen Studie untersucht, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Induktions- und Dauertherapie zu evaluieren. Es wurden 192 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 6 und einschließlich 17 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn (MC), definiert als pädiatrischer Morbus-Crohn-Aktivitätsindex(PCDAI)-Score > 30, eingeschlossen. Die Dosis war abhängig vom Körpergewicht (< 40 kg oder ≥ 40 kg). Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine konventionelle MC-Therapie (einschließlich eines Glukokortikoids und/oder eines Immunsuppressivums) versagt hatte; es wurden auch Patienten eingeschlossen, die unter Infliximab-Therapie einen Verlust des klinischen Ansprechens oder eine Unverträglichkeit entwickelt hatten.

Alle Patienten erhielten eine offene Induktionstherapie mit einer Dosis auf Basis des Körpergewichts zu Studienbeginn: 160 mg zu Woche 0 und 80 mg zu Woche 2 für Patienten ≥ 40 kg bzw. 80 mg und 40 mg für Patienten < 40 kg.

Zu Woche 4 wurden die Patienten 1:1 auf Basis des derzeitigen Körpergewichts entweder einem Behandlungsschema mit niedriger Dosis oder Standarddosis nach dem Zufallsprinzip zugewiesen (siehe Tabelle 28).

**Tabelle 28**  
**Erhaltungsdosis**

Patientengewicht	Niedrige Dosis	Standarddosis
< 40 kg	10 mg jede zweite Woche	20 mg jede zweite Woche
≥ 40 kg	20 mg jede zweite Woche	40 mg jede zweite Woche

Ergebnisse zur Wirksamkeit

Der primäre Endpunkt der Studie war die klinische Remission zu Woche 26, definiert als PCDAI-Score ≤ 10.

Die Raten zur klinischen Remission und zum klinischen Ansprechen (definiert als Verringerung im PCDAI-Score um mindestens 15 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn) sind in Tabelle 29 dargestellt. Die Raten zum Absetzen von Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva zeigt Tabelle 30.

**Tabelle 29**  
**Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen**  
**Klinische Remission und Ansprechen nach PCDAI**

	Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche N = 93	Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche N = 95	p-Wert*
<b>Woche 26</b>			
Klinische Remission	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinisches Ansprechen	59,1 %	48,4 %	0,073
<b>Woche 52</b>			
Klinische Remission	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinisches Ansprechen	41,9 %	28,4 %	0,038

\* p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis

**Tabelle 30**  
**Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen**  
**Absetzen von Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva und Remission von Fisteln**

	Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche N = 33	Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche N = 38	p-Wert <sup>1</sup>
<b>Abgesetzte Glukokortikoide</b>			
Woche 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Woche 52	69,7 %	60,5 %	0,420
<b>Absetzen von Immunsuppressiva<sup>2</sup></b>	N = 60	N = 57	
Woche 52	30,0 %	29,8 %	0,983
<b>Fistelremission<sup>3</sup></b>	N = 15	N = 21	
Woche 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Woche 52	40,0 %	23,8 %	0,303

<sup>1</sup> p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis

<sup>2</sup> Behandlung mit Immunsuppressiva konnte nach Ermessen des Prüfers erst zu oder nach Woche 26 beendet werden, wenn der Patient das Kriterium für ein klinisches Ansprechen erfüllte

<sup>3</sup> Definiert als Verschluss aller zum Zeitpunkt des Studienbeginns drainierender Fisteln, nachgewiesen an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Studienverlauf

Statistisch signifikante Zunahmen (Verbesserungen) im Vergleich zum Studienbeginn wurden im Body-Mass-Index und der Körpergröße zu Woche 26 und Woche 52 für beide Behandlungsgruppen beobachtet.

Statistisch und klinisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zum Studienbeginn wurden auch in beiden Behandlungsgruppen für die Parameter zur Lebensqualität (einschließlich IMPACT III) beobachtet.

Einhundert Patienten (n = 100) der Studie zu pädiatrischem Morbus Crohn setzten diese in einer offenen Fortsetzungsphase zur Langzeitanwendung fort. Nach 5 Jahren unter Adalimumab-Therapie wiesen 74 % (37/50) der 50 in der Studie verbliebenen Patienten weiterhin eine klinische Remission und 92,0 % (46/50) ein klinisches Ansprechen nach PCDAI auf.

#### *Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten doppelblinden Studie bei 93 Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa (Mayo-Score 6 bis 12 mit Endoskopie-Subscore 2 bis 3, bestätigt durch zentral ausgewertete endoskopische Aufnahmen) und unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber konventionellen Therapien untersucht. Bei etwa 16 % der Patienten der Studie hatte zuvor eine Anti-TNF-Behandlung versagt. Bei Patienten, die bei Aufnahme in die Studie Kortikosteroide erhielten, war ein Ausschleichen nach Woche 4 erlaubt.

In der Induktionsphase der Studie wurden 77 Patienten im Verhältnis 3:2 randomisiert und erhielten eine doppelblinde Behandlung mit Adalimumab: eine Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 bzw. 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2. Beide Behandlungsarme erhielten 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und Woche 6. Nach einer Änderung des Studiendesigns erhielten die verbleibenden 16 Patienten, die in die Induktionsphase aufgenommen wurden, eine offene Behandlung mit Adalimumab in der Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2.

In Woche 8 wurden 62 Patienten, die nach Partial-Mayo-Score (PMS, definiert als Abnahme um  $\geq 2$  Punkte und  $\geq 30\%$  gegenüber Baseline) ein klinisches Ansprechen aufwiesen, im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten eine doppelblinde Erhaltungstherapie mit Adalimumab in einer Dosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich oder jede zweite Woche. Vor der Änderung des Studiendesigns wurden 12 weitere Patienten, die nach PMS ein klinisches Ansprechen aufwiesen, randomisiert und erhielten Placebo, wurden aber nicht in die konfirmatorische Auswertung zur Wirksamkeit einbezogen.

Ein Krankheitsschub wurde definiert als Zunahme des PMS um mindestens 3 Punkte (bei Patienten mit einem PMS von 0–2 in Woche 8), mindestens 2 Punkte (bei Patienten mit einem PMS von 3–4 in Woche 8) oder mindestens 1 Punkt (bei Patienten mit einem PMS von 5–6 in Woche 8).

Patienten, die in oder nach Woche 12 die Kriterien für einen Krankheitsschub erfüllten, wurden randomisiert und erhielten entweder eine erneute Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) oder eine Dosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) und führten anschließend die Behandlung in ihrer jeweiligen Erhaltungsdosis fort.

#### *Ergebnisse zur Wirksamkeit*

Die kopräären Endpunkte der Studie waren die klinische Remission nach PMS (definiert als PMS  $\leq 2$  und kein einzelner Subscore  $> 1$ ) in Woche 8 und die klinische Remission nach vollständigem Mayo-Score (Full Mayo Score, FMS, definiert als Mayo-Score von  $\leq 2$  und kein einzelner Subscore  $> 1$ ) in Woche 52 bei Patienten, die in Woche 8 ein klinisches Ansprechen nach PMS erreichten. Die

Raten der klinischen Remission nach PMS in Woche 8 für Patienten in jedem der Behandlungssarme mit doppelblinder Adalimumab-Induktionstherapie sind in Tabelle 31 dargestellt.

**Tabelle 31**  
**Klinische Remission nach PMS in Woche 8**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup> maximal 160 mg in Woche 0/ Placebo in Woche 1 N = 30</b>	<b>Adalimumab<sup>b, c</sup> maximal 160 mg in Woche 0 und Woche 1 N = 47</b>
<b>Klinische Remission</b>	<b>13/30 (43,3 %)</b>	<b>28/47 (59,6 %)</b>

<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2

<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2

<sup>c</sup> Ohne Patienten unter offener Adalimumab-Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2

Hinweis 1: Beide Behandlungssarme mit Induktionsphase erhielten 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und Woche 6.

Hinweis 2: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 8 wurden als Patienten gewertet, die den Endpunkt nicht erreichten.

In Woche 52 wurden bei den Patienten, die Adalimumab doppelblind in der Erhaltungsdosis von maximal 40 mg (0,6 mg/kg) jede zweite Woche bzw. maximal 40 mg (0,6 mg/kg) wöchentlich erhielten, die klinische Remission nach FMS bei Respondern in Woche 8, das klinische Ansprechen nach FMS (definiert als Abnahme des Mayo-Score um  $\geq 3$  Punkte und  $\geq 30\%$  gegenüber Baseline) bei Respondern in Woche 8, die Mukosaheilung (definiert als endoskopischer Mayo-Subscore von  $\leq 1$ ) bei Respondern in Woche 8, die klinische Remission nach FMS bei Patienten in Remission in Woche 8 sowie der Anteil der Studienteilnehmer in kortikosteroidfreier Remission nach FMS bei Respondern in Woche 8 beurteilt (Tabelle 32).

**Tabelle 32**  
**Ergebnisse zur Wirksamkeit in Woche 52**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup> maximal 40 mg jede zweite Woche N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>b</sup> maximal 40 mg wöchentlich N = 31</b>
Klinische Remission bei PMS-Respondern in Woche 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinisches Ansprechen bei PMS-Respondern in Woche 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Mukosaheilung bei PMS-Respondern in Woche 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinische Remission bei Patienten in PMS-Remission in Woche 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Kortikosteroidfreie Remission bei PMS-Respondern in Woche 8 <sup>c</sup>	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)

<sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche  
<sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich  
<sup>c</sup> Bei Patienten, die bei Baseline begleitend Kortikosteroide erhielten  
Hinweis: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 52 oder die randomisiert einer erneuten Induktionstherapie oder der Erhaltungstherapie zugeteilt wurden, wurden hinsichtlich der Endpunkte in Woche 52 als Non-Responder gewertet.

Weitere explorative Wirksamkeitsendpunkte umfassten das klinische Ansprechen nach Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) (definiert als Abnahme des PUCAI um  $\geq 20$  Punkte gegenüber Baseline) und die klinische Remission nach PUCAI (definiert als PUCAI < 10) in Woche 8 und Woche 52 (Tabelle 33).

**Tabelle 33**  
**Ergebnisse zu den explorativen Endpunkten nach PUCAI**

	<b>Woche 8</b>	
	<b>Adalimumab<sup>a</sup> maximal 160 mg in Woche 0/ Placebo in Woche 1 N = 30</b>	<b>Adalimumab<sup>b,c</sup> maximal of 160 mg in Woche 0 und Woche 1 N = 47</b>
Klinische Remission nach PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinisches Ansprechen nach PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	<b>Woche 52</b>	
	<b>Adalimumab<sup>d</sup> maximal 40 mg jede zweite Woche N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>e</sup> maximal 40 mg wöchentlich N = 31</b>
Klinische Remission nach PUCAI bei PMS-Respondern in Woche 8	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinisches Ansprechen nach PUCAI bei PMS-Respondern in Woche 8	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2

<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2

<sup>c</sup> Ohne Patienten unter offener Adalimumab-Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2

<sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche

<sup>e</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich

Hinweis 1: Beide Behandlungsarme mit Induktionsphase erhielten 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und Woche 6.

Hinweis 2: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 8 wurden als Patienten gewertet, die die Endpunkte nicht erreichten.

Hinweis 3: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 52 oder die randomisiert einer erneuten Induktionstherapie oder der Erhaltungstherapie zugewiesen wurden, wurden hinsichtlich der Endpunkte in Woche 52 als Non-Responder gewertet.

Von den mit Adalimumab behandelten Patienten, die während der Erhaltungsphase eine erneute Induktionstherapie erhielten, erreichten 2 von 6 (33 %) in Woche 52 ein klinisches Ansprechen nach FMS.

#### Lebensqualität

In den mit Adalimumab behandelten Behandlungsarmen wurden bei den Scores zu IMPACT-III und WPAI (Work Productivity and Activity Impairment) der betreuenden Personen klinisch bedeutsame Verbesserungen gegenüber Baseline beobachtet. Klinisch bedeutsame Zunahmen (Verbesserungen) der Wachstumsgeschwindigkeit (Körperlänge) gegenüber Baseline wurden in den Behandlungsarmen beobachtet, die Adalimumab erhielten, und klinisch bedeutsame Zunahmen (Verbesserungen) des Body-Mass-Index gegenüber Baseline wurden bei Studienteilnehmern unter der hohen Erhaltungsdosis von maximal 40 mg (0,6 mg/kg) wöchentlich beobachtet.

#### *Uveitis bei Kindern und Jugendlichen*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer randomisierten, doppelmaskierten, kontrollierten Studie mit 90 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit aktiver JIA-

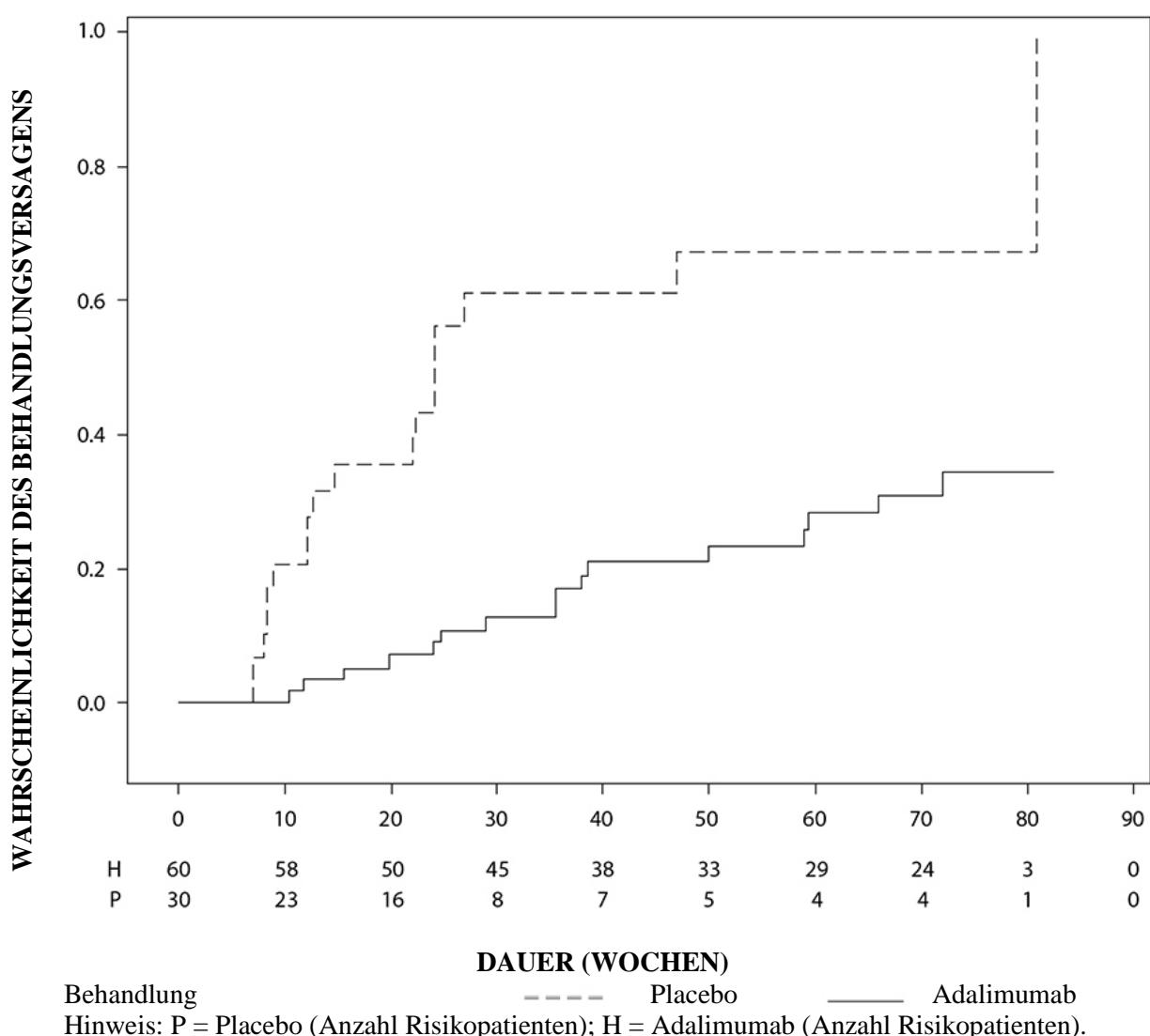
assozierter nicht infektiöser Uveitis anterior untersucht, die mindestens 12 Wochen lang nicht auf die Behandlung mit Methotrexat angesprochen hatten. Die Patienten erhielten alle zwei Wochen entweder Placebo oder 20 mg Adalimumab (sofern < 30 kg) oder 40 mg Adalimumab (sofern  $\geq 30$  kg) jeweils in Kombination mit ihrer Ausgangsdosis Methotrexat.

Der primäre Endpunkt war die „Dauer bis zum Behandlungsversagen“. Das Behandlungsversagen wurde definiert durch eine Verschlechterung oder eine gleichbleibende Nichtverbesserung der Augenentzündung, eine teilweise Verbesserung mit Entstehung von anhaltenden Augenbegleiterkrankungen oder eine Verschlechterung von Augenbegleiterkrankungen, eine nicht erlaubte Verwendung von Begleitmedikationen oder eine Unterbrechung der Behandlung für einen längeren Zeitraum.

#### Klinisches Ansprechen

Adalimumab verzögerte signifikant die Zeit bis zum Behandlungsversagen im Vergleich zu Placebo (siehe Abbildung 3,  $P < 0,0001$  beim *Log-Rank-Test*). Die mittlere Zeit bis zum Behandlungsversagen lag bei 24,1 Wochen für Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, während die mittlere Zeit für das Behandlungsversagen für mit Adalimumab behandelte Patienten nicht abschätzbar war, da weniger als die Hälfte dieser Patienten ein Behandlungsversagen erfahren haben. Adalimumab verminderte signifikant das Risiko eines Behandlungsversagens um 75 % im Vergleich zu Placebo, wie die *Hazard Ratio* ( $HR = 0,25$  [95 % CI: 0,12; 0,49]) zeigt.

**Abb. 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Behandlungsversagen in der pädiatrischen Uveitis-Studie**



## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption und Verteilung

Nach subkutaner Gabe einer Einzeldosis von 40 mg waren die Resorption und Verteilung von Adalimumab langsam. Die maximalen Serumkonzentrationen wurden ungefähr 5 Tage nach Verabreichung erreicht. Die auf Grundlage von drei Studien geschätzte, durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit von Adalimumab betrug nach Gabe einer einzelnen subkutanen Dosis von 40 mg 64 %. Nach intravenösen Einzeldosen von 0,25 bis 10 mg/kg waren die Konzentrationen proportional zur Dosis. Bei Dosen von 0,5 mg/kg (~ 40 mg) lag die *Clearance* zwischen 11 und 15 ml/h, das Verteilungsvolumen ( $V_{ss}$ ) betrug 5 bis 6 Liter, und die mittlere terminale Halbwertszeit lag bei ungefähr zwei Wochen. Die Adalimumab-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit mehrerer Patienten mit rheumatoider Arthritis lagen zwischen 31 % und 96 % der Serumkonzentrationen.

Nach subkutaner Verabreichung von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche an erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) betrugen die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen ca. 5 µg/ml (ohne gleichzeitige Gabe von Methotrexat) bzw. 8 – 9 µg/ml (in Kombination mit Methotrexat). Im *Steady State* erhöhten sich die Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel nach subkutaner Verabreichung von 20, 40 und 80 mg entweder jede zweite oder jede Woche ungefähr proportional zur Dosis.

Nach subkutaner Verabreichung von 24 mg/m<sup>2</sup> (maximal 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), die zwischen 4 und 17 Jahre alt waren, betrugen die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie  $5,6 \pm 5,6$  µg/ml (102 % CV) und  $10,9 \pm 5,2$  µg/ml (47,7 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat (die Messwerte wurden von Woche 20 bis 48 erhoben).

Bei Patienten mit polyartikulärer JIA, die 2 bis < 4 Jahre alt oder 4 Jahre alt und älter waren und die < 15 kg wogen und eine Dosis von 24 mg Adalimumab/m<sup>2</sup> erhielten, betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie  $6,0 \pm 6,1$  µg/ml (101 % CV) und  $7,9 \pm 5,6$  µg/ml (71,2 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat.

Nach subkutaner Verabreichung von 24 mg/m<sup>2</sup> (maximal 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit Enthesitis-assozierter Arthritis, die 6 bis 17 Jahre alt waren, betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie  $8,8 \pm 6,6$  µg/ml und  $11,8 \pm 4,3$  µg/ml bei Kombinationstherapie mit Methotrexat (die Messwerte wurden in Woche 24 erhoben).

Nach subkutaner Anwendung von Adalimumab 40 mg jede zweite Woche bei erwachsenen Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis betrug die mittlere ( $\pm$  SD) *Steady-State*-Talkonzentration in Woche 68  $8,0 \pm 4,6$  µg/ml.

Bei erwachsenen Psoriasispatienten betrug unter der Monotherapie mit 40 mg Adalimumab jede zweite Woche die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration 5 µg/ml.

Nachdem pädiatrische Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis jede zweite Woche 0,8 mg Adalimumab/kg (maximal 40 mg) subkutan erhielten, betrugen die mittleren ( $\pm$  SD) Serumalkonzentrationen von Adalimumab ungefähr  $7,4 \pm 5,8$  µg/ml (79 % CV).

Bei erwachsenen Patienten mit Hidradenitis suppurativa wurden bei einer Dosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 80 mg Adalimumab in Woche 2, Serumalkonzentrationen für Adalimumab von etwa 7 bis 8 µg/ml in Woche 2 und Woche 4 erreicht. Die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen in Woche 12 bis Woche 36 betragen unter der Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich etwa 8 bis 10 µg/ml.

Die Adalimumab-Exposition bei jugendlichen HS-Patienten wurde anhand von pharmakokinetischen Populationsmodellen und von Simulationen auf Basis der indikationsübergreifenden Pharmakokinetik bei anderen pädiatrischen Patienten (Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, juvenile idiopathische Arthritis, Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen sowie Enthesitis-assoziierte Arthritis) bestimmt. Das empfohlene Dosierungsschema bei Jugendlichen mit HS ist 40 mg jede zweite Woche. Da die Körpergröße einen möglichen Einfluss auf die Aufnahme von Adalimumab hat, kann für Jugendliche mit einem höheren Körpergewicht und einem nicht ausreichenden Ansprechen auf Adalimumab die empfohlene Erwachsenendosierung von 40 mg wöchentlich von Nutzen sein.

Bei Patienten mit Morbus Crohn wurde mit der Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 40 mg Adalimumab in Woche 2 eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca. 5,5 µg/ml während der Einleitungstherapie erreicht. Mit einer Induktionsdosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 wurde eine Talkonzentration im Serum von ca. 12 µg/ml während der Induktionsphase erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca. 7 µg/ml bei Patienten mit Morbus Crohn, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen erhielten.

Bei pädiatrischen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn war die offene Induktionsdosis von Adalimumab 160/80 mg oder 80/40 mg zu Woche 0 bzw. 2, abhängig vom Körpergewicht mit einem Schnitt bei 40 kg. Zu Woche 4 wurden die Patienten auf Basis ihres Körpergewichts 1:1 entweder zur Erhaltungstherapie mit der Standarddosis (40/20 mg jede zweite Woche) oder mit der niedrigen Dosis (20/10 mg jede zweite Woche) randomisiert. Die mittleren ( $\pm$ SD) Serumalkonzentrationen von Adalimumab, die zu Woche 4 erreicht wurden, betrugen für Patienten  $\geq$  40 kg (160/80 mg)  $15,7 \pm 6,6$  µg/ml und für Patienten < 40 kg (80/40 mg)  $10,6 \pm 6,1$  µg/ml.

Für Patienten, die bei der randomisierten Therapie blieben, betrugen zu Woche 52 die mittleren ( $\pm$ SD) Serumalkonzentrationen von Adalimumab  $9,5 \pm 5,6$  µg/ml für die Gruppe mit Standarddosis und  $3,5 \pm 2,2$  µg/ml für die Gruppe mit der niedrigen Dosis. Die mittleren Talkonzentrationen blieben bei Patienten, die weiterhin jede zweite Woche eine Adalimumab-Behandlung erhielten, 52 Wochen lang erhalten. Für Patienten mit Dosisescalation (Verabreichung wöchentlich statt jede zweite Woche) betrugen die mittleren ( $\pm$ SD) Serumalkonzentrationen von Adalimumab zu Woche 52  $15,3 \pm 11,4$  µg/ml (40/20 mg, wöchentlich) bzw.  $6,7 \pm 3,5$  µg/ml (20/10 mg, wöchentlich).

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa wurde mit der Induktionsdosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca. 12 µg/ml während der Einleitungstherapie erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca. 8 µg/ml bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen erhielten.

Nach subkutaner Verabreichung einer körpergewichtsbasierten Dosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa betrug die mittlere Steady-State-Talkonzentration des Adalimumab-Serumspiegels in Woche 52  $5,01 \pm 3,28$  µg/ml. Bei Patienten, die 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich erhielten, betrug die mittlere ( $\pm$ SD) Steady-State-Talkonzentration des Adalimumab-Serumspiegels in Woche 52  $15,7 \pm 5,60$  µg/ml.

Bei erwachsenen Patienten mit Uveitis wurde mit einer Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen ab Woche 1, eine mittlere Steady-State-Konzentration von ca. 8 bis 10 µg/ml erreicht.

Die Adalimumab-Exposition bei pädiatrischen Uveitis-Patienten wurde anhand von pharmakokinetischen Populationsmodellen und von Simulationen auf Basis der indikationsübergreifenden Pharmakokinetik bei anderen pädiatrischen Patienten (Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, juvenile idiopathische Arthritis, Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen sowie Enthesitis-assoziierte Arthritis) bestimmt. Es gibt keine klinischen Expositionsdaten für die

Verwendung einer Induktionsdosis bei Kindern < 6 Jahren. Die prognostizierten Expositionen weisen darauf hin, dass in der Abwesenheit von Methotrexat eine Induktionsdosis zu einem anfänglichen Anstieg der systemischen Exposition führen könnte.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Modelle und Simulationen sagten für Patienten, die mit 80 mg jede zweite Woche behandelt wurden, eine vergleichbare Adalimumab-Exposition und Wirksamkeit voraus wie bei Patienten, die mit 40 mg jede Woche behandelt wurden (eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), Hidradenitis suppurativa (HS), Colitis ulcerosa (CU), Morbus Crohn (MC) oder Psoriasis (Pso), jugendliche Patienten mit HS sowie pädiatrische Patienten mit MC und CU  $\geq$  40 kg).

#### Dosis-Wirkungsbeziehung in der pädiatrischen Population

Auf Basis klinischer Studiendaten von Patienten mit JIA (pJIA und EAA) wurde eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen den Plasmakonzentrationen und dem PedACR-50-Ansprechen bestimmt. Die Adalimumab-Plasmakonzentration, die offenbar zur mittleren maximalen Wahrscheinlichkeit eines PedACR-50-Ansprechens (EC50) führt, lag bei 3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (95 % CI: 1 - 6  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ).

Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen der Adalimumab-Konzentration und der Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis wurden für den PASI75 bzw. die PGA-Scores „klares Hautbild“ oder „nahezu klares Hautbild“ festgelegt. Die Häufigkeiten des PASI75 und der PGA-Scores „klares Hautbild“ oder „nahezu klares Hautbild“ nahmen mit zunehmender Adalimumab-Konzentration zu, beide mit einer offensichtlich vergleichbaren EC50 von etwa 4,5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (95 % CI 0,4 – 47,6 beziehungsweise 1,9 – 10,5).

#### Elimination

Pharmakokinetische Analysen anhand des Datenbestandes von über 1.300 RA-Patienten ergaben eine Tendenz zu einer höheren scheinbaren Adalimumab-*Clearance* bei steigendem Körpergewicht. Nach Korrektur hinsichtlich der Gewichtsunterschiede schien der Einfluss von Geschlecht und Alter auf die Adalimumab-*Clearance* gering zu sein. Die Serumkonzentrationen an freiem, nicht an Anti-Adalimumab-Antikörper (AAA) gebundenem Adalimumab waren niedriger bei Patienten mit messbaren AAA.

#### Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Adalimumab wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht untersucht.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf Studien zur Einzeldosistoxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Eine Studie zur Toxizität der embryofetalen/perinatalen Entwicklung wurde bei Cynomolgus-Affen mit 0,30 und 100 mg/kg (9 – 17 Affen/Gruppe) durchgeführt. Es gab keine Hinweise auf eine Schädigung der Feten durch Adalimumab. Weder Kanzerogenitätsstudien noch eine Standardstudie zur Fertilität und Postnataltoxizität wurden mit Adalimumab durchgeführt, da entsprechende Modelle für einen Antikörper mit begrenzter Kreuzreakтивität mit Nagetier-TNF nicht vorhanden sind und die Bildung neutralisierender Antikörper bei Nagetieren fehlt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumcitrat  
Citronensäure-Monohydrat  
Histidin  
Histidinhydrochlorid-Monohydrat  
Sorbitol  
Polysorbat 20  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

42 Monate

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze bzw. den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Eine einzelne Imraldi-Fertigspritze bzw. ein einzelner Imraldi-Fertigpen darf für bis zu 28 Tage bei Temperaturen bis zu maximal 25 °C gelagert werden. Die Spritze oder der Pen muss vor Licht geschützt werden und müssen entsorgt werden, wenn sie nicht innerhalb dieser 28 Tage verwendet werden.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

#### Imraldi 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,8 ml Injektionslösung in Einzeldosis-Fertigspritze (Glasart I) mit Edelstahlnadel, starrem Nadelschutz, Gummikolben (Chlorbutyl), Kolbenstange, Spritzenkörper mit Sicherheitsschutz und Fingerflansch für eine patientengerechte Anwendung.

Packungen mit:

- 1 Fertigspritze mit 2 Alkoholtupfern
- 2 Fertigspritzen mit je 1 Alkoholtupfer
- 4 Fertigspritzen mit je 1 Alkoholtupfer
- 6 Fertigspritzen mit je 1 Alkoholtupfer

#### Imraldi 40 mg Injektionslösung im Fertigpen

0,8 ml Injektionslösung im Einzeldosis-Fertigpen mit eingebauter Fertigspritze zum einmaligen Gebrauch durch den Patienten. Die Spritze im Inneren des Pens ist aus Glas (Glasart I) und hat eine Edelstahlnadel mit starrem Nadelschutz und einen Kolbenstopfen (Chlorbutylgummi).

Packungen mit:

- 1 Fertigpen mit 2 Alkoholtupfern
- 2 Fertigpens mit je 1 Alkoholtupfer
- 4 Fertigpens mit je 1 Alkoholtupfer
- 6 Fertigpens mit je 1 Alkoholtupfer

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

### Imraldi 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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

### Imraldi 40 mg Injektionslösung im Fertigpen

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. August 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. April 2022

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Imraldi 40 mg/0,8 ml Injektionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Einzeldosis-Durchstechflasche mit 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab.

Adalimumab ist ein rekombinanter humarer monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters hergestellt wird.

### Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 20,0 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung (Injektion).

Klare bis opaleszierende, farblose bis blassbraune Lösung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

#### Juvenile idiopathische Arthritis

##### *Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis*

Imraldi ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Imraldi kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden (zur Wirksamkeit bei der Monotherapie siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Adalimumab nicht untersucht.

##### *Enthesitis-assoziierte Arthritis*

Imraldi ist zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten indiziert, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben (siehe Abschnitt 5.1).

#### Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Imraldi ist indiziert zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 4 Jahren, die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind.

#### Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Jugendlichen

Imraldi ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Hidradenitis suppurativa (HS) bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

### Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Imraldi ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie und einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

### Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

Imraldi wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroiden und/oder 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

### Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Imraldi ist indiziert zur Behandlung der chronischen nicht infektiösen Uveitis anterior bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder für die eine konventionelle Therapie nicht geeignet ist.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit Imraldi sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krankheitszuständen, für die Imraldi indiziert ist, eingeleitet und überwacht werden. Augenärzten wird angeraten, vor der Einleitung einer Imraldi-Therapie einen entsprechenden Spezialisten zurate zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, die mit Imraldi behandelt werden, sollte der Patientenpass ausgehändigt werden.

Nach einer entsprechenden Einweisung in die Injektionstechnik können Patienten Imraldi selbst injizieren, falls ihr Arzt dies für angemessen hält und medizinische Nachuntersuchungen nach Bedarf erfolgen.

Während der Behandlung mit Imraldi sollten andere Begleittherapien (z. B. Glukokortikoide und/oder Immunsuppressiva) optimiert werden.

### Dosierung

#### *Kinder und Jugendliche*

#### Juvenile idiopathische Arthritis

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ab einem Alter von 2 Jahren

Die empfohlene Dosis von Imraldi wird für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis ab einem Alter von 2 Jahren anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 1). Imraldi wird jede zweite Woche subkutan injiziert.

**Tabelle 1**  
**Imraldi-Dosis für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis**

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
10 kg bis < 30 kg	20 mg jede zweite Woche
≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche

Ein klinisches Ansprechen wird üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals sorgfältig überdacht werden.

Es gibt in diesem Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von Adalimumab bei Kindern unter 2 Jahren.

#### Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die empfohlene Dosis von Imraldi für Patienten mit Enthesitis-assozierter Arthritis ab einem Alter von 6 Jahren wird anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 2). Imraldi wird jede zweite Woche subkutan injiziert.

**Tabelle 2**  
**Imraldi-Dosis für Patienten mit Enthesitis-assozierter Arthritis**

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
15 kg bis < 30 kg	20 mg jede zweite Woche
≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche

Adalimumab wurde bei Patienten mit Enthesitis-assozierter Arthritis, die jünger als 6 Jahre sind, nicht untersucht.

#### Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Imraldi-Dosis wird für Patienten mit Plaque-Psoriasis im Alter von 4 bis 17 Jahren anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 3). Imraldi wird subkutan injiziert.

**Tabelle 3**  
**Imraldi-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis**

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
15 kg bis < 30 kg	Anfangsdosis von 20 mg, gefolgt von einer Dosis von 20 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis
≥ 30 kg	Anfangsdosis von 40 mg, gefolgt von einer Dosis von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis

Die Fortsetzung der Therapie länger als 16 Wochen sollte bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne nicht ansprechen, sorgfältig abgewogen werden.

Wenn die Wiederaufnahme der Therapie mit Imraldi angezeigt ist, sollte bezüglich Dosis und Behandlungsdauer die oben beschriebene Anleitung befolgt werden.

Die Sicherheit von Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis wurde für durchschnittlich 13 Monate beurteilt.

Es gibt in diesem Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von Adalimumab bei Kindern unter 4 Jahren.

**Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Kindern und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 30 kg)**

Es gibt keine klinischen Studien mit Adalimumab bei jugendlichen Patienten mit Hidradenitis suppurativa (HS).

Die Dosierung von Adalimumab bei diesen Patienten wurde in pharmakokinetischen Modellen und Simulationen bestimmt (siehe Abschnitt 5.2).

Die empfohlene Dosis von Imraldi beträgt 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg jede zweite Woche ab Woche 1 als subkutane Injektion.

Bei jugendlichen Patienten, die unzureichend auf 40 mg Imraldi jede zweite Woche ansprechen, kann eine Erhöhung der Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erwogen werden.

Falls notwendig, kann eine Antibiotikatherapie während der Behandlung mit Imraldi weitergeführt werden. Es wird empfohlen, dass die Patienten während der Behandlung mit Imraldi täglich eine topische antiseptische Waschlösung an ihren HS-Läsionen anwenden.

Eine Fortsetzung der Therapie länger als 12 Wochen sollte bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne keine Verbesserung zeigen, sorgfältig abgewogen werden.

Sollte die Behandlung unterbrochen werden, kann Imraldi nach Bedarf erneut gegeben werden.

Nutzen und Risiko einer fortgesetzten Langzeitbehandlung sollten regelmäßig beurteilt werden (siehe Daten zu Erwachsenen in Abschnitt 5.1).

Es gibt in diesem Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von Adalimumab bei Kindern unter 12 Jahren.

**Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen**

Die empfohlene Dosis von Imraldi für Patienten mit Morbus Crohn im Alter von 6 bis 17 Jahren wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 4). Imraldi wird subkutan injiziert.

**Tabelle 4**  
**Imraldi-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Morbus Crohn**

Gewicht des Patienten	Anfangsdosis	Erhaltungsdosis, beginnend in Woche 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2</li> </ul> <p>In Fällen, in denen ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich ist, kann – unter Berücksichtigung, dass bei einer höheren Induktionsdosis auch das Risiko für Nebenwirkungen höher sein kann – folgende Dosis angewandt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2</li> </ul>	20 mg jede zweite Woche
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2</li> </ul> <p>In Fällen, in denen ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich ist, kann – unter Berücksichtigung, dass bei einer höheren Induktionsdosis auch das Risiko für Nebenwirkungen höher sein kann – folgende Dosis angewandt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2</li> </ul>	40 mg jede zweite Woche

Patienten, die unzureichend ansprechen, können unter Umständen von einer Erhöhung der Dosis profitieren:

- < 40 kg: 20 mg jede Woche
- ≥ 40 kg: 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche

Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der bis Woche 12 nicht angesprochen hat, nochmals sorgfältig überdacht werden.

Es gibt in diesem Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von Adalimumab bei Kindern unter 6 Jahren.

#### *Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen*

Die empfohlene Dosis von Imraldi für Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit Colitis ulcerosa wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 5). Imraldi wird subkutan injiziert.

**Tabelle 5. Imraldi-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Colitis ulcerosa**

Gewicht des Patienten	Anfangsdosis	Erhaltungsdosis, beginnend in Woche 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg in Woche 0 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages) und</li> <li>• 40 mg in Woche 2 (verabreicht als eine Injektion von 40 mg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg jede zweite Woche</li> </ul>
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg in Woche 0 (verabreicht als vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) und</li> <li>• 80 mg in Woche 2 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg jede zweite Woche</li> </ul>

\* Kinder, die 18 Jahre alt werden, während sie mit Imraldi behandelt werden, sollten die jeweils verordnete Erhaltungsdosis beibehalten.

Die Fortsetzung der Therapie länger als 8 Wochen sollte bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne keine Anzeichen eines Ansprechens aufweisen, sorgfältig abgewogen werden.

Es gibt in dieser Indikation keinen relevanten Nutzen von Imraldi bei Kindern, die jünger als 6 Jahre sind.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Imraldi auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

#### Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Dosis von Imraldi bei Kindern und Jugendlichen mit Uveitis ab einem Alter von 2 Jahren wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 6). Imraldi wird subkutan injiziert.

Es gibt keine Erfahrungen für die Behandlung der Uveitis bei Kindern und Jugendlichen mit Adalimumab ohne die gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat.

**Tabelle 6  
Imraldi-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Uveitis**

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
< 30 kg	20 mg jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat
≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat

Wenn mit der Imraldi-Therapie begonnen wird, kann eine Woche vor Beginn der Erhaltungstherapie eine Induktionsdosis von 40 mg bei Patienten < 30 kg bzw. 80 mg bei Patienten ≥ 30 kg verabreicht werden. Zur Anwendung einer Adalimumab-Induktionsdosis bei Kindern < 6 Jahren sind keine klinischen Daten vorhanden (siehe Abschnitt 5.2).

Für diese Indikation gibt es bei Kindern, die jünger als 2 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Adalimumab.

Es wird empfohlen, Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung jährlich zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.1).

## Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

Imraldi wurde in diesen Patientengruppen nicht untersucht. Dosisempfehlungen können nicht gegeben werden.

## Art der Anwendung

Imraldi wird mittels subkutaner Injektion verabreicht. Die vollständige Anweisung für die Anwendung findet sich in der Packungsbeilage.

Um eine volle Dosis von 40 mg anzuwenden, stehen den Patienten auch ein 40 mg-Fertigpen und eine 40 mg-Fertigspritze zur Verfügung.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV) (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### Infektionen

Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, sind für schwere Infektionen empfänglicher. Eine beeinträchtigte Lungenfunktion kann das Risiko für die Entwicklung von Infektionen erhöhen. Patienten müssen daher im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, während und nach der Behandlung mit Imraldi engmaschig überwacht werden. Da die Elimination von Adalimumab bis zu vier Monate dauern kann, sollte die Überwachung während dieses Zeitraums fortgesetzt werden.

Eine Behandlung mit Imraldi sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, erst eingeleitet werden, wenn die Infektionen unter Kontrolle sind. Bei Patienten, die Tuberkulose ausgesetzt waren und bei Patienten, die in Hochrisikogebiete von Tuberkulose oder von endemischen Mykosen wie z. B. Histoplasmose, Kokzidiodomykose oder Blastomykose gereist sind, müssen vor Beginn der Therapie Risiko und Vorteile einer Behandlung mit Imraldi sorgfältig überdacht werden (siehe *Andere opportunistische Infektionen*).

Patienten, bei denen sich unter Behandlung mit Imraldi eine neue Infektion entwickelt, sollten engmaschig beobachtet werden und sich einer vollständigen diagnostischen Beurteilung unterziehen. Tritt bei einem Patienten eine schwere Infektion oder Sepsis neu auf, sollte Imraldi so lange abgesetzt werden und eine geeignete antibakterielle oder antimykotische Therapie eingeleitet werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist. Der behandelnde Arzt sollte die Anwendung von Imraldi bei Patienten mit anamnestisch bekannten rezidivierenden Infektionen sowie mit Grunderkrankungen und Begleitmedikationen, die das Entstehen von Infektionen begünstigen, darunter auch die gleichzeitige medikamentöse Behandlung mit Immunsuppressiva, mit Vorsicht abwägen.

#### *Schwere Infektionen*

Schwere Infektionen einschließlich Sepsis aufgrund von bakteriellen, mykobakteriellen, invasiven Pilz-, Parasiten-, viralen oder anderen opportunistischen Infektionen, wie z. B. Listeriose, Legionellose und Pneumocystisinfektion, sind im Zusammenhang mit Adalimumab beschrieben worden.

Andere schwere Infektionen in klinischen Studien schließen Pneumonie, Pyelonephritis, septische Arthritis und Septikämie ein. Über Hospitalisierung oder Todesfälle in Verbindung mit Infektionen wurde berichtet.

#### *Tuberkulose*

Es gab Berichte von Tuberkulose, einschließlich Reaktivierung und Tuberkuloseneuerkrankungen, bei Patienten, die Adalimumab erhielten. Die Berichte umfassten pulmonale und extrapulmonale (d. h. disseminierte) Tuberkulosefälle.

Vor Beginn der Behandlung mit Imraldi müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Zu dieser Untersuchung sollte eine eingehende medizinische Anamnese des Patienten gehören. Diese sollte eine persönliche Tuberkulosevorerkrankung, mögliche frühere Kontakte zu Personen mit aktiver Tuberkulose und eine frühere bzw. derzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva abklären. Geeignete Screeningtests (d. h. Tuberkulin Hauttest und Röntgen-Thoraxaufnahme) sollten bei allen Patienten durchgeführt werden (nationale Empfehlungen sollten befolgt werden). Es wird empfohlen, die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests auf dem Patientenpass zu dokumentieren. Verschreibende Ärzte werden an das Risiko der falsch negativen Ergebnisse des Tuberkulin Hauttests, insbesondere bei schwer erkrankten oder immunsupprimierten Patienten, erinnert.

Wird eine aktive Tuberkulose diagnostiziert, darf die Behandlung mit Imraldi nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

In allen nachstehend beschriebenen Situationen sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Imraldi-Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Bei Verdacht auf latente Tuberkulose sollte ein in der Tuberkulosebehandlung erfahrener Arzt aufgesucht werden.

Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss vor der ersten Gabe von Imraldi eine geeignete Tuberkuloseprophylaxe entsprechend den nationalen Empfehlungen begonnen werden.

Eine Tuberkuloseprophylaxe vor Beginn der Behandlung mit Imraldi sollte ebenfalls bei Patienten erwogen werden, bei denen trotz negativem Tuberkulose test mehrere oder signifikante Risikofaktoren für Tuberkulose gegeben sind und bei Patienten mit anamnestisch bekannter latenter oder aktiver Tuberkulose, wenn unklar ist, ob eine adäquate Behandlung durchgeführt wurde.

Trotz Tuberkuloseprophylaxe sind Fälle von Tuberkulosereaktivierung bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, aufgetreten. Einige Patienten, die zuvor erfolgreich gegen aktive Tuberkulose behandelt worden waren, entwickelten unter der Behandlung mit Adalimumab erneut eine Tuberkulose.

Die Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, falls es während oder nach der Behandlung mit Imraldi zu klinischen Anzeichen/Symptomen kommt, die auf eine Tuberkuloseinfektion hinweisen (z. B. anhaltender Husten, Kräfteschwund/Gewichtsverlust, leicht erhöhte Körpertemperatur, Teilnahmslosigkeit).

#### *Andere opportunistische Infektionen*

Opportunistische Infektionen, einschließlich invasiver Pilzinfektionen, wurden bei Patienten beobachtet, die Adalimumab erhielten. Diese Infektionen wurden nicht lückenlos bei Patienten erkannt, die TNF-Antagonisten anwendeten. Dies führte zu Verzögerungen bei der geeigneten Therapie, manchmal mit tödlichem Ausgang.

Bei Patienten, die Anzeichen oder Symptome wie z. B. Fieber, Unwohlsein, Gewichtsverlust, Schweißausbrüche, Husten, Atemnot und/oder Lungeninfiltrate oder eine andere schwere systemische Erkrankung mit oder ohne gleichzeitigem Schock entwickeln, ist eine invasive Pilzinfektion zu befürchten. Die Verabreichung von Imraldi muss sofort unterbrochen werden. Bei diesen Patienten sollten die Diagnose und die Einleitung einer empirischen Antimykotikatherapie mit einem Arzt abgesprochen werden, der in der Behandlung von Patienten mit invasiven Pilzinfektionen Erfahrung hat.

#### Hepatitis-B-Reaktivierung

Die Reaktivierung einer Hepatitis B trat bei Patienten auf, die einen TNF-Antagonisten, einschließlich Adalimumab, erhielten und chronische Träger dieses Virus waren (d. h. HBsAg-positiv). Einige Fälle nahmen einen tödlichen Ausgang. Patienten müssen vor Beginn der Therapie mit Imraldi auf eine HBV-Infektion untersucht werden. Patienten, die positiv auf eine Hepatitis-B-Infektion getestet wurden, sollten Rücksprache mit einem Arzt halten, der Fachkenntnisse zur Behandlung von Hepatitis B hat.

Träger von HBV, die eine Behandlung mit Imraldi benötigen, müssen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion sowohl während der gesamten Therapie als auch mehrere Monate nach Beendigung der Therapie überwacht werden. Es gibt keine ausreichenden Daten zur Vorbeugung einer HBV-Reaktivierung durch eine antivirale Therapie bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden und Träger von HBV sind. Patienten, bei denen eine HBV-Reaktivierung auftritt, müssen Imraldi absetzen, und eine effektive antivirale Therapie mit geeigneter unterstützender Behandlung muss eingeleitet werden.

#### Neurologische Ereignisse

TNF-Antagonisten, einschließlich Adalimumab, wurden in seltenen Fällen mit dem neuen Auftreten oder der Verstärkung der klinischen Symptomatik und/oder dem radiologischen Nachweis von demyelinisierenden Erkrankungen im zentralen Nervensystem, einschließlich multipler Sklerose und Optikusneuritis, und demyelinisierenden Erkrankungen im peripheren Nervensystem, einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, in Verbindung gebracht. Die Verordnung von Imraldi sollte bei Patienten mit vorbestehenden oder beginnenden demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS oder des peripheren Nervensystems vom verschreibenden Arzt sorgfältig abgewogen werden. Tritt eine dieser Erkrankungen auf, sollte in Betracht gezogen werden Imraldi abzusetzen. Es besteht ein bekannter Zusammenhang zwischen einer Uveitis intermedia und demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS. Patienten mit nicht infektiöser Uveitis intermedia sollten vor der Einleitung einer Imraldi-Therapie und regelmäßig während der Behandlung neurologisch untersucht werden, um vorbestehende oder beginnende demyelinisierende Erkrankungen des ZNS zu erfassen.

#### Allergische Reaktionen

In klinischen Studien waren schwerwiegende allergische Reaktionen in Verbindung mit Adalimumab selten. Nicht schwerwiegende allergische Reaktionen im Zusammenhang mit Adalimumab wurden in klinischen Studien gelegentlich beobachtet. Es gibt Berichte zum Auftreten von schwerwiegenden allergischen Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, nach Verabreichung von Adalimumab. Falls eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwerwiegende allergische Reaktionen auftreten, sollte Imraldi sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

#### Immunsuppression

In einer Studie mit 64 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Adalimumab behandelt wurden, ergab sich kein Beleg für eine Abschwächung der Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ, für eine Abnahme der Immunglobulinkonzentration oder für Veränderungen der Zahl von Effektor-T-, B-, NK-Zellen, Monozyten/Makrophagen und neutrophilen Granulozyten.

### Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Innerhalb kontrollierter Phasen von klinischen Studien wurden bei Patienten unter TNF-Antagonisten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr Fälle von malignen Erkrankungen, einschließlich Lymphome, beobachtet. Allerdings war das Auftreten selten. In der Phase nach Markteinführung wurden Fälle von Leukämie bei Patienten, die mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, berichtet. Die Risikoeinschätzung wird dadurch erschwert, dass bei Patienten mit langjährig bestehender rheumatoider Arthritis und hoch aktiver entzündlicher Erkrankung ein erhöhtes Grundrisiko für Lymphome und Leukämie besteht. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand kann ein mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen, Leukämie und anderen malignen Erkrankungen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden.

Maligne Erkrankungen, von denen einige tödlich waren, wurden bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis 22 Jahre), die mit TNF-Antagonisten behandelt wurden (Therapieeinleitung ≤ 18 Jahre), einschließlich Adalimumab in der Phase nach Markteinführung, berichtet. Annähernd die Hälfte der Fälle waren Lymphome. Die anderen Fälle stellten eine Vielfalt verschiedener maligner Erkrankungen dar und umfassten auch seltene maligne Erkrankungen, die üblicherweise mit Immunsuppression in Verbindung gebracht werden. Ein Risiko für die Entwicklung maligner Erkrankungen kann bei Kindern und Jugendlichen unter der Behandlung mit TNF-Antagonisten nicht ausgeschlossen werden.

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen beobachtet. Diese seltene Form eines T-Zell-Lymphoms hat einen sehr aggressiven Krankheitsverlauf und führt in der Regel zum Tode. Einige der hepatosplenaen T-Zell-Lymphome sind bei jungen Erwachsenen aufgetreten, die Adalimumab in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zur Behandlung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung erhielten. Ein mögliches Risiko von Adalimumab in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin sollte sorgfältig geprüft werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten, die mit Imraldi behandelt werden, ein Risiko für die Entwicklung eines hepatosplenaen T-Zell-Lymphoms besteht (siehe Abschnitt 4.8).

Es wurden keine Studien durchgeführt, in die Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte eingeschlossen wurden oder in denen die Behandlung mit Adalimumab bei Patienten fortgesetzt wurde, nachdem sich eine maligne Erkrankung entwickelte. Daher sollte zusätzliche Vorsicht bei der Behandlung dieser Patienten mit Adalimumab angewandt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Alle Patienten, insbesondere Patienten mit einer intensiven immunsuppressiven Therapie in der Vorgeschichte oder Psoriasispatienten, die zuvor eine PUVA-Therapie erhalten haben, sollten vor und während der Behandlung mit Imraldi auf das Vorliegen von nicht melanomartigen Hauttumoren untersucht werden. Ebenso wurde das Auftreten von Melanomen und Merkelzellkarzinomen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten einschließlich Adalimumab behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

In einer exploratorischen klinischen Studie zur Evaluierung der Anwendung eines anderen TNF-Antagonisten, Infliximab, bei Patienten mit mäßiger bis schwerer chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), wurden bei mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr maligne Erkrankungen, meistens der Lunge oder des Kopfes und Halses, berichtet. Alle Patienten waren in der Vorgeschichte starke Raucher. Daher müssen TNF-Antagonisten bei COPD-Patienten mit Vorsicht angewendet werden, ebenso bei Patienten mit erhöhtem Risiko für maligne Erkrankungen als Folge starken Rauchens.

Nach der aktuellen Datenlage ist nicht bekannt, ob eine Adalimumab-Behandlung das Risiko für die Entwicklung von Dysplasien oder kolorektalen Karzinomen beeinflusst. Alle Patienten mit Colitis ulcerosa, die ein erhöhtes Risiko für Dysplasien oder kolorektales Karzinom haben (z. B. Patienten mit lange bestehender Colitis ulcerosa oder primär sklerosierender Cholangitis), oder die eine Vorgesichte für Dysplasie oder kolorektales Karzinom hatten, sollten vor der Therapie und während des Krankheitsverlaufs in regelmäßigen Intervallen auf Dysplasien untersucht werden. Die Untersuchung sollte Koloskopie und Biopsien entsprechend der nationalen Empfehlungen umfassen.

### Hämatologische Reaktionen

Im Zusammenhang mit TNF-Antagonisten wurde in seltenen Fällen über das Auftreten von Panzytopenie, einschließlich aplastischer Anämie, berichtet. Unerwünschte Ereignisse des blutbildenden Systems, einschließlich medizinisch signifikanter Zytopenie (z. B. Thrombozytopenie, Leukopenie), wurden unter Adalimumab berichtet. Alle Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort einen Arzt aufsuchen sollten, wenn sie unter der Imraldi-Therapie Anzeichen und Symptome entwickeln, die auf eine Blutdyskrasie hindeuten (z. B. anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutung, Blässe). Bei Patienten mit bestätigten signifikanten hämatologischen Abnormalitäten sollte eine Unterbrechung der Imraldi-Therapie in Betracht gezogen werden.

### Impfungen

Vergleichbare Antikörperantworten auf einen 23-valenten Standardpneumokokkenimpfstoff und einen trivalenten Influenzaimpfstoff wurden in einer Studie bei 226 Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, die mit Adalimumab oder Placebo behandelt wurden, beobachtet. Es liegen keine Daten vor über eine sekundäre Infektionsübertragung durch Lebendimpfstoffe bei Patienten, die Adalimumab erhielten.

Bei pädiatrischen Patienten wird empfohlen, nach Möglichkeit alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den gegenwärtigen Richtlinien vor Therapiebeginn mit Adalimumab auf den aktuellen Stand zu bringen.

Patienten können gleichzeitig zur Adalimumab-Therapie Impfungen erhalten, mit Ausnahme von Lebendimpfstoffen. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. BCG-Vakzine) an Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, wird nicht vor Ablauf von 5 Monaten nach der letzten Anwendung von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft empfohlen.

### Dekompensierte Herzinsuffizienz

In einer klinischen Studie mit einem anderen TNF-Antagonisten wurden eine Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz sowie eine Erhöhung der damit einhergehenden Mortalität beobachtet. Bei mit Adalimumab behandelten Patienten wurden ebenfalls Fälle einer Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz berichtet. Imraldi sollte bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I/II) mit Vorsicht eingesetzt werden. Imraldi darf nicht bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Imraldi muss bei Patienten, die neue oder sich verschlechternde Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz entwickeln, abgesetzt werden.

### Autoimmunprozesse

Die Behandlung mit Imraldi kann zur Bildung von Autoantikörpern führen. Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Adalimumab auf die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen ist nicht bekannt. Entwickelt ein Patient nach der Behandlung mit Imraldi Symptome, die auf ein lupusähnliches Syndrom hindeuten, und wird positiv auf Antikörper gegen doppelsträngige DNA getestet, darf die Behandlung mit Imraldi nicht weitergeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten

In klinischen Studien wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Anakinra und einem anderen TNF-Antagonisten, Etanercept, schwere Infektionen beobachtet, wobei die Kombinationstherapie im Vergleich zur Etanercept-Monotherapie keinen zusätzlichen klinischen Nutzen aufwies. Aufgrund der Art der unerwünschten Ereignisse, die unter der Kombinationstherapie mit Etanercept und Anakinra beobachtet wurden, könnten ähnliche Toxizitäten auch aus der Kombination von Anakinra und anderen TNF-Antagonisten resultieren. Daher wird die Kombination von Adalimumab und Anakinra nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Adalimumab mit anderen biologischen DMARDs (z. B. Anakinra und Abatacept) oder anderen TNF-Antagonisten wird aufgrund des möglichen erhöhten Infektionsrisikos und anderer möglicher pharmakologischer Interaktionen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

### Operationen

Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit von Adalimumab im Rahmen von operativen Eingriffen vor. Bei der Planung von operativen Eingriffen sollte die lange Halbwertszeit von Adalimumab berücksichtigt werden. Patienten, die während der Therapie mit Imraldi operiert werden, sollten im Hinblick auf Infektionen engmaschig überwacht und geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit von Adalimumab im Rahmen von Gelenkersatzoperationen vor.

### Dünndarmstenose

Ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung bei Morbus Crohn kann ein Hinweis für eine fibrotische Stenose sein, die gegebenenfalls chirurgisch behandelt werden sollte. Nach den verfügbaren Daten scheint Adalimumab eine Stenose weder zu verschlimmern noch zu verursachen.

### Ältere Patienten

Die Häufigkeit von schweren Infektionen war bei mit Adalimumab behandelten Patienten über 65 Jahren höher (3,7 %) als bei solchen unter 65 Jahren (1,5 %). Einige nahmen einen tödlichen Verlauf. Bei der Behandlung älterer Patienten sollte auf das Risiko von Infektionen besonders geachtet werden.

### Kinder und Jugendliche

Zu Impfungen siehe oben.

### Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

#### *Sorbitol*

Dieses Arzneimittel enthält 20 mg Sorbitol pro Durchstechflasche. Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten.

#### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,8-ml-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Adalimumab wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Psoriasis-Arthritis sowohl als Monotherapie als auch in der Kombination mit Methotrexat untersucht. Die Bildung von Antikörpern war bei gleichzeitiger Anwendung von Adalimumab und Methotrexat niedriger als unter Monotherapie. Die Anwendung von Adalimumab ohne Methotrexat führte zu einer gesteigerten Bildung von Antikörpern, einer erhöhten *Clearance* und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab (siehe Abschnitt 5.1).

Die Kombination von Imraldi und Anakinra wird nicht empfohlen (siehe in Abschnitt 4.4 „Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten“).

Die Kombination von Imraldi und Abatacept wird nicht empfohlen (siehe in Abschnitt 4.4 „Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten“).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden in Erwägung ziehen und diese für mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Imraldi fortführen.

##### Schwangerschaft

Die Auswertung einer großen Anzahl (etwa 2.100) prospektiv erfasster Schwangerschaften mit Exposition gegenüber Adalimumab und mit Lebendgeburten bekannten Ausgangs deutete nicht auf eine erhöhte Rate von Missbildungen bei Neugeborenen hin. Bei über 1.500 dieser Schwangerschaften fand die Exposition während des ersten Trimesters statt.

Folgende Probanden wurden in eine prospektive Kohortenstudie eingeschlossen: 257 Frauen mit rheumatoider Arthritis (RA) oder Morbus Crohn (MC), die mindestens während des ersten Trimesters mit Adalimumab behandelt wurden, sowie 120 Frauen mit RA oder MC, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war die Prävalenz schwerwiegender Geburtsfehler. Der Anteil an Schwangerschaften mit mindestens einem lebend geborenen Kind, das einen schwerwiegenden Geburtsfehler hatte, betrug 6/69 (8,7 %) bei mit Adalimumab behandelten Patientinnen mit RA, 5/74 (6,8 %) bei unbehandelten Frauen mit RA (nicht bereinigte OR 1,31; 95 % CI 0,38 - 4,52); 16/152 (10,5 %) bei mit Adalimumab behandelten Patientinnen mit MC und 3/32 (9,4 %) bei unbehandelten Frauen mit MC (nicht bereinigte OR 1,14; 95 % CI 0,31 - 4,16). Die bereinigte OR (die Unterschiede bei Baseline miteinbezieht) betrug für RA und MC zusammen insgesamt 1,10 (95 % CI 0,45 – 2,73). Es gab keine eindeutigen Unterschiede zwischen den mit Adalimumab behandelten und den nicht mit Adalimumab behandelten Frauen im Hinblick auf die sekundären Endpunkte Spontanaborte, geringfügige Geburtsfehler, Frühgeburten, Geburtsgröße und schwerwiegende oder opportunistische Infektionen. Es wurden keine Totgeburten oder maligne Erkrankungen berichtet. Die Auswertung der Daten kann durch die methodologischen Einschränkungen der Registerstudie beeinflusst sein, darunter eine kleine Fallzahl und ein nicht randomisiertes Design.

Eine Studie zur Entwicklungstoxizität an Affen ergab keine Hinweise auf eine maternale Toxizität, Embryotoxizität oder Teratogenität. Präklinische Daten zur postnatalen Toxizität von Adalimumab liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Anwendung von Adalimumab während der Schwangerschaft könnten wegen der TNF- $\alpha$ -Hemmung die normalen Immunreaktionen des Neugeborenen beeinflusst werden. Adalimumab sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Wenn Mütter während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, gelangt Adalimumab möglicherweise über die Plazenta in das Serum von Säuglingen. Infolgedessen haben diese Säuglinge eventuell ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. BCG-Vakzine) an Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, wird nicht vor Ablauf von 5 Monaten nach der letzten Anwendung von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft empfohlen.

##### Stillzeit

Eingeschränkte Informationen aus der veröffentlichten Literatur lassen darauf schließen, dass Adalimumab in sehr geringer Konzentration (zwischen 0,1 – 1 % des mütterlichen Serumspiegels) in die Muttermilch übergeht. Bei oraler Anwendung durchlaufen Proteine des Typs Immunglobulin G eine intestinale Proteolyse und weisen eine schlechte Bioverfügbarkeit auf. Es werden keine Auswirkungen auf die gestillten Neugeborenen/Säuglinge erwartet. Folglich kann Adalimumab während der Stillzeit angewendet werden.

### Fertilität

Präklinische Daten zu Auswirkungen von Adalimumab auf die Fertilität liegen nicht vor.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Imraldi kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Es können nach Verabreichung von Imraldi Schwindel und eine Beeinträchtigung des Sehvermögens auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Adalimumab wurde bei 9.506 Patienten in kontrollierten Zulassungsstudien und offenen Erweiterungsstudien über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten oder länger untersucht. Diese Studien umfassten Patienten mit kurz und langjährig bestehender rheumatoider Arthritis, mit juveniler idiopathischer Arthritis (polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Enthesitis-assozierter Arthritis) sowie Patienten mit axialer Spondyloarthritis (ankylosierender Spondylitis und axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS), mit Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Psoriasis, Hidradenitis suppurativa oder Uveitis. Die pivotalen kontrollierten Studien umfassten 6.089 mit Adalimumab behandelte Patienten und 3.801 Patienten, die während der kontrollierten Studienphase Placebo oder eine aktive Vergleichssubstanz erhielten.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung während der doppelblinden, kontrollierten Phase der pivotalen Studien aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, betrug 5,9 % in der Adalimumab-Gruppe und 5,4 % in der Kontrollgruppe.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Infektionen (wie z. B. Nasopharyngitis, Infektion im oberen Respirationstrakt und Sinusitis), Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme, Juckreiz, Hämorragien, Schmerzen oder Schwellungen), Kopfschmerzen und muskuloskelettale Schmerzen.

Es wurden für Adalimumab schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. TNF-Antagonisten, wie z. B. Adalimumab, beeinflussen das Immunsystem, und ihre Anwendung kann die körpereigene Abwehr gegen Infektionen und Krebs beeinflussen.

Tödlich verlaufende und lebensbedrohende Infektionen (einschließlich Sepsis, opportunistischer Infektionen und TB), HBV-Reaktivierung und verschiedene maligne Erkrankungen (einschließlich Leukämie, Lymphome und HSTCL) sind auch unter der Anwendung von Adalimumab berichtet worden.

Schwerwiegende hämatologische, neurologische und Autoimmunreaktionen sind ebenfalls berichtet worden. Diese umfassen seltene Berichte zu Panzytopenie, aplastischer Anämie, zentralen und peripheren Demyelinisierungen und Berichte zu Lupus, lupusähnlichen Zuständen und Stevens-Johnson-Syndrom.

#### *Kinder und Jugendliche*

Im Allgemeinen waren die bei pädiatrischen Patienten beobachteten unerwünschten Ereignisse bezüglich Häufigkeit und Art ähnlich denjenigen, die bei erwachsenen Patienten beobachtet wurden.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung von Nebenwirkungen basiert auf der Erfahrung aus klinischen Studien und auf der Erfahrung nach der Markteinführung und ist in Tabelle 7 nach Systemorganklasse und Häufigkeit dargestellt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Es wurde die größte bei den verschiedenen Indikationen beobachtete Häufigkeit berücksichtigt. Ein Asterisk (\*) weist in der Spalte „Systemorganklasse“ (SOC) darauf hin, ob in anderen Abschnitten (4.3, 4.4 und 4.8) weitere Informationen zu finden sind.

**Tabelle 7**  
**Unerwünschte Wirkungen**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	Sehr häufig	Infektionen des Respirationstraktes (einschließlich des unteren und oberen Respirationstraktes, Pneumonie, Sinusitis, Pharyngitis, Nasopharyngitis und virale Herespneumonie)
	Häufig	Systemische Infektionen (einschließlich Sepsis, Candidiasis und Influenza), intestinale Infektionen (einschließlich viraler Gastroenteritis), Haut- und Weichteilinfektionen (einschließlich Paronychie, Zellgewebsentzündung, Impetigo, nekrotisierender Fasciitis und Herpes zoster), Ohrinfektionen, Mundinfektionen (einschließlich Herpes simplex, Mundherpes und Zahnhinfektionen), Genitaltraktinfektionen (einschließlich vulvovaginaler Pilzinfektion), Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis), Pilzinfektionen, Gelenkinfektionen
	Gelegentlich	Neurologische Infektionen (einschließlich viraler Meningitis), opportunistische Infektionen und Tuberkulose (einschließlich Kokzidioidomykose, Histoplasmose und komplexe Infektion durch Mycobacterium avium), bakterielle Infektionen, Augeninfektionen, Divertikulitis <sup>1)</sup>
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)*	Häufig	Hautkrebs außer Melanom (einschließlich Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom), gutartiges Neoplasma

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
	Gelegentlich	Lymphom**, solide Organumoren (einschließlich Brustkrebs, Lungentumor und Schilddrüsentumor), Melanom**
	Selten	Leukämie <sup>1)</sup>
	Nicht bekannt	Hepatosplenales T-Zell-Lymphom <sup>1)</sup> , Merkelzellkarzinom (neuroendokrines Karzinom der Haut) <sup>1)</sup> , Kaposi-Sarkom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	Sehr häufig	Leukopenie (einschließlich Neutropenie und Agranulozytose), Anämie
	Häufig	Leukozytose, Thrombozytopenie
	Gelegentlich	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
	Selten	Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems*	Häufig	Überempfindlichkeit, Allergien (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie)
	Gelegentlich	Sarkoidose <sup>1)</sup> , Vaskulitis
	Selten	Anaphylaxie <sup>1)</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Erhöhte Blutfettwerte
	Häufig	Hypokaliämie, erhöhte Harnsäurewerte, abweichende Natriumwerte im Blut, Hypokalzämie, Hyperglykämie, Hypophosphatämie, Dehydratation
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression), Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems*	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Parästhesien (einschließlich Hypästhesie), Migräne, Nervenwurzelkompression
	Gelegentlich	zerebrovaskuläre Zwischenfälle <sup>1)</sup> , Tremor, Neuropathie
	Selten	multiple Sklerose, demyelinisierende Erkrankungen (z. B. Optikusneuritis, Guillain-Barré-Syndrom) <sup>1)</sup>
Augenerkrankungen	Häufig	eingeschränktes Sehvermögen, Konjunktivitis, Blepharitis, Anschwellen des Auges
	Gelegentlich	Doppelsehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Taubheit, Tinnitus
Herzerkrankungen*	Häufig	Tachykardie

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
	Gelegentlich	Myokardinfarkt <sup>1)</sup> , Arrhythmie, dekomprimierte Herzinsuffizienz
	Selten	Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie, Hitzegefühl, Hämatome
	Gelegentlich	Aortenaneurysma, arterieller Gefäßverschluss, Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*	Häufig	Asthma, Dyspnoe, Husten
	Gelegentlich	Lungenembolie <sup>1)</sup> , interstitielle Lungenerkrankung, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Pneumonitis, Pleuraerguss <sup>1)</sup>
	Selten	Lungenfibrose <sup>1)</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen
	Häufig	Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit, Sicca-Syndrom
	Gelegentlich	Pankreatitis, Dysphagie, Gesichtsödeme
	Selten	Darmwandperforation <sup>1)</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen*	Sehr häufig	Erhöhung der Leberenzyme
	Gelegentlich	Cholecystitis und Cholelithiasis, Fettleber, erhöhte Bilirubinwerte
	Selten	Hepatitis, Reaktivierung einer Hepatitis B <sup>1)</sup> , Autoimmunhepatitis <sup>1)</sup>
	Nicht bekannt	Leberversagen <sup>1)</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag (einschließlich schuppender Hautausschlag)
	Häufig	Verschlechterung oder neuer Ausbruch von Psoriasis (einschließlich palmoplantarer pustulöser Psoriasis) <sup>1)</sup> , Urtikaria, Blutergüsse (einschließlich Purpura), Dermatitis (einschließlich Ekzem), Onychoclasie (Brechen der Nägel), Hyperhidrose, Alopezie <sup>1)</sup> , Pruritus
	Gelegentlich	Nächtliches Schwitzen, Narbenbildung

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
	Selten	Erythema multiforme <sup>1)</sup> , Stevens-Johnson-Syndrom <sup>1)</sup> , Angioödem <sup>1)</sup> , kutane Vaskulitis <sup>1)</sup> , lichenoide Hautreaktion <sup>1)</sup>
	Unbekannt	Verschlechterung der Symptome einer Dermatomyositis <sup>1)</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Muskuloskelettale Schmerzen
	Häufig	Muskelkrämpfe (einschließlich Erhöhung der Blut-Kreatinphosphokinase)
	Gelegentlich	Rhabdomyolyse, systemischer Lupus erythematoses
	Selten	Lupusähnliches Syndrom <sup>1)</sup>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Eingeschränkte Nierenfunktion, Hämaturie
	Gelegentlich	Nykturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*	Sehr häufig	Reaktion an der Injektionsstelle (einschließlich Erytheme an der Injektionsstelle)
	Häufig	Brustschmerzen, Ödeme, Fieber <sup>1)</sup>
	Gelegentlich	Entzündung
Untersuchungen*	Häufig	Koagulations- und Blutungsstörungen (einschließlich Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit), positiver Nachweis von Autoantikörpern (einschließlich doppelsträngiger DNA-Antikörper), erhöhte Blutwerte für Lactatdehydrogenase
	Nicht bekannt	Gewichtszunahme <sup>2)</sup>
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Beeinträchtigte Wundheilung

\* Weitere Information findet sich in den Abschnitten 4.3, 4.4 und 4.8.

\*\* einschließlich offener Fortsetzungsstudien

<sup>1)</sup> einschließlich Daten aus Spontanmeldungen

<sup>2)</sup> Die mittlere Gewichtszunahme ab der Baseline betrug über einen Behandlungszeitraum von 4–6 Monaten bei Adalimumab 0,3 kg bis 1,0 kg bei allen Indikationen für Erwachsene im Vergleich zu (minus) -0,4 kg bis (plus) 0,4 kg bei Placebo. Es wurde in Langzeit-Erweiterungsstudien bei einer mittleren Exposition von etwa 1–2 Jahren ohne Kontrollgruppe auch eine Gewichtszunahme von 5–6 kg beobachtet, insbesondere bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa. Der Mechanismus hinter dieser Wirkung ist unklar, könnte aber mit der antiinflammatorischen Wirkung von Adalimumab zusammenhängen.

#### Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Das Sicherheitsprofil bei Patienten mit HS, die wöchentlich mit Adalimumab behandelt wurden, entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Adalimumab.

#### Uveitis

Das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Uveitis, die alle zwei Wochen mit Adalimumab behandelt wurden, entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Adalimumab.

### Beschreibung von definierten Nebenwirkungen

#### *Reaktionen an der Injektionsstelle*

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern entwickelten 12,9 % der mit Adalimumab behandelten Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme und/oder Juckreiz, Hämorragien, Schmerzen oder Schwellungen) im Vergleich zu 7,2 % der Patienten unter Placebo oder aktiver Vergleichssubstanz. Die Reaktionen an der Injektionsstelle machten im Allgemeinen kein Absetzen des Arzneimittels erforderlich.

#### *Infektionen*

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern betrug die Infektionsrate bei den mit Adalimumab behandelten Patienten 1,51 pro Patientenjahr und bei den Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle 1,46 pro Patientenjahr. Die Infektionen beinhalteten primär Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege und Sinusitis. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit Adalimumab nach Abheilen der Infektion fort.

Die Inzidenz schwerer Infektionen lag in der Adalimumab-Gruppe bei 0,04 pro Patientenjahr und in der Placebo- und aktiven Kontrollgruppe bei 0,03 pro Patientenjahr.

In kontrollierten und offenen Studien mit Adalimumab bei Erwachsenen und Kindern wurden schwerwiegende Infektionen (darunter in seltenen Fällen tödlich verlaufende Infektionen), einschließlich Fälle von Tuberkulose (darunter miliare und extrapulmonale Lokalisationen), und invasive opportunistische Infektionen (z. B. disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose, Blastomykose, Kokzidiodomykose, Pneumocystisinfektion, Candidiasis (Soor), Aspergillose und Listeriose) berichtet. Die meisten Fälle von Tuberkulose traten innerhalb der ersten 8 Monate nach Beginn der Therapie auf und können die Reaktivierung einer latent bestehenden Erkrankung darstellen.

#### *Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen*

Während der Studien mit Adalimumab bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Enthesitis-assozierter Arthritis) wurden bei 249 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 655,6 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Außerdem wurden bei 192 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 498,1 Patientenjahren während klinischer Studien mit Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn keine malignen Erkrankungen beobachtet. In einer Studie zu chronischer Plaque-Psoriasis an pädiatrischen Patienten wurden bei 77 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 80,0 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Während einer Studie mit Adalimumab bei pädiatrischen Patienten mit Colitis ulcerosa wurden bei 93 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 65,3 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Während einer Studie mit Adalimumab bei pädiatrischen Patienten mit Uveitis wurden bei 60 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 58,4 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet.

Während der kontrollierten Phasen der pivotalen klinischen Studien an Erwachsenen mit Adalimumab, die mindestens 12 Wochen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Uveitis durchgeführt wurden, wurden maligne Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht melanomartige Hauttumoren waren, beobachtet. Die Rate (95 %-Konfidenzintervall) betrug 6,8 (4,4; 10,5) pro 1.000 Patientenjahre bei 5.291 mit Adalimumab behandelten Patienten gegenüber einer Rate von 6,3 (3,4; 11,8) pro 1.000 Patientenjahre bei 3.444 Kontrollpatienten (die mediane Behandlungsdauer betrug 4,0 Monate bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden und 3,8 Monate bei Patienten in der

Kontrollgruppe). Die Rate (95 %-Konfidenzintervall) nicht melanomartiger Hauttumoren betrug 8,8 (6,0; 13,0) pro 1.000 Patientenjahre bei den mit Adalimumab behandelten Patienten und 3,2 (1,3; 7,6) pro 1.000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Bei diesen Hauttumoren traten Plattenepithelkarzinome mit einer Rate (95 %-Konfidenzintervall) von 2,7 (1,4; 5,4) pro 1.000 Patientenjahre bei mit Adalimumab behandelten Patienten auf und 0,6 (0,1; 4,5) pro 1.000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Die Rate (95 %-Konfidenzintervall) für Lymphome betrug 0,7 (0,2; 2,7) pro 1.000 Patientenjahre bei mit Adalimumab behandelten Patienten und 0,6 (0,1; 4,5) pro 1.000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten.

Fasst man die kontrollierten Phasen dieser Studien und die noch andauernden und abgeschlossenen offenen Fortsetzungsstudien mit einer medianen Therapiedauer von annähernd 3,3 Jahren, 6.427 eingeschlossenen Patienten und über 26.439 Patientenjahren zusammen, beträgt die beobachtete Rate maligner Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht melanomartige Hauttumoren waren, ungefähr 8,5 pro 1.000 Patientenjahre. Die beobachtete Rate nicht melanomartiger Hauttumoren beträgt annähernd 9,6 pro 1.000 Patientenjahre, und die beobachtete Rate für Lymphome beträgt annähernd 1,3 pro 1.000 Patientenjahre.

In der Zeit nach Markteinführung seit Januar 2003 bis Dezember 2010, vorwiegend aus Erfahrungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, beträgt die Rate spontan gemeldeter maligner Erkrankungen annähernd 2,7 pro 1.000 Patientenjahre mit Behandlung. Für nicht melanomartige Hauttumoren und für Lymphome wurden Raten von annähernd 0,2 bzw. 0,3 pro 1.000 Patientenjahre mit Behandlung spontan gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Autoantikörper*

In den Studien I – V bei rheumatoider Arthritis wurden zu mehreren Zeitpunkten Serumproben von Patienten auf Autoantikörper untersucht. Von denjenigen Patienten, die in diesen Studien bei Behandlungsbeginn negative Titer für antinukleäre Antikörper hatten, wiesen 11,9 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und 8,1 % der Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle in Woche 24 positive Titer auf. Zwei von 3.441 mit Adalimumab behandelten Patienten in allen Studien bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis entwickelten klinische Anzeichen eines erstmalig auftretenden lupusähnlichen Syndroms. Nach Absetzen der Behandlung erholten sich die Patienten. Lupusnephritis oder zentralnervöse Symptome traten bei keinem der Patienten auf.

#### *Hepatobiliäre Ereignisse*

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Adalimumab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bzw. Psoriasis-Arthritis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 104 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um  $\geq 3 \times$  ULN (oberer Normbereich) bei 3,7 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 1,6 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien von Adalimumab ergaben sich bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, die zwischen 4 und 17 Jahre alt waren, und bei Patienten mit Enthesitis-assozierter Arthritis, die zwischen 6 und 17 Jahre alt waren, Erhöhungen der ALT-Werte um  $\geq 3 \times$  ULN bei 6,1 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 1,3 % der Patienten der Kontrollgruppe. Die meisten ALT-Erhöhungen traten bei gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat auf. In der Phase-III-Studie von Adalimumab kamen keine ALT-Erhöhungen  $\geq 3 \times$  ULN bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis vor, die zwischen 2 und < 4 Jahre alt waren.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Adalimumab bei Patienten mit Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 52 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um  $\geq 3 \times$  ULN bei 0,9 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 0,9 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In der klinischen Phase-III-Studie zu Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn wurden Wirksamkeit und Sicherheit von zwei körpermengenadaptierten remissionserhaltenden Therapien nach erfolgter körpermengenadaptierter Induktionstherapie über 52 Behandlungswochen untersucht. Es ergaben sich Erhöhungen der ALT-Werte  $\geq 3 \times$  ULN bei 2,6 % (5 von 192) der Patienten. 4 der Patienten erhielten zu Therapiebeginn begleitend Immunsuppressiva.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Adalimumab bei Patienten mit Plaque-Psoriasis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 12 bis 24 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um  $\geq 3 \times$  ULN bei 1,8 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 1,8 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In der Phase-III-Studie von Adalimumab bei pädiatrischen Patienten mit Plaque-Psoriasis kam es zu keinen ALT-Erhöhungen  $\geq 3 \times$  ULN.

In kontrollierten Studien zu Adalimumab (Anfangsdosen von 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, gefolgt von 40 mg wöchentlich ab Woche 4) bei erwachsenen Patienten mit Hidradenitis suppurativa ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 12 bis 16 Wochen ALT-Erhöhungen um  $\geq 3 \times$  ULN bei 0,3 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 0,6 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In kontrollierten Studien zu Adalimumab (Anfangsdosen von 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen ab Woche 1) bei Patienten mit Uveitis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von bis zu 80 Wochen mit einer Behandlungszeit im Median von 166,5 Tagen bei den mit Adalimumab behandelten Patienten bzw. 105,0 Tagen bei den Patienten der Kontrollgruppe ALT-Erhöhungen um  $\geq 3 \times$  ULN bei 2,4 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 2,4 % der Kontrollgruppe.

In der kontrollierten Phase-III-Studie zu Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa (N = 93) wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer Erhaltungsdosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche (N = 31) und einer Erhaltungsdosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich (N = 32) nach Verabreichung einer körpermengenadaptierten Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 (N = 63) bzw. 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 (N = 30) untersucht. Es ergaben sich Erhöhungen der ALT-Werte um  $\geq 3 \times$  ULN bei 1,1 % (1 von 93) der Patienten.

In den klinischen Studien aller Indikationen waren Patienten mit erhöhter ALT asymptatisch, in den meisten Fällen waren die Erhöhungen vorübergehend und gingen bei fortgesetzter Behandlung zurück. Jedoch gab es nach der Markteinführung auch Berichte über Leberversagen sowie über weniger schwere Leberfunktionsstörungen, die zu Leberversagen führen können, wie z. B. Hepatitis, einschließlich Autoimmunhepatitis, bei Patienten, die Adalimumab erhielten.

#### Kombinationstherapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin

In den Studien mit erwachsenen Morbus-Crohn-Patienten war bei Kombination von Adalimumab mit Azathioprin/6-Mercaptopurin die Inzidenz maligner und schwerwiegender infektiöser Nebenwirkungen im Vergleich zur Adalimumab-Monotherapie höher.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

## **4.9 Überdosierung**

Während der klinischen Studien wurde keine dosisbegrenzende Toxizität beobachtet. Die höchste untersuchte Dosierung lag bei intravenösen Mehrfachdosen von 10 mg/kg. Dies ist ungefähr 15-mal höher als die empfohlene Dosis.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha(TNF-alpha)-Inhibitoren. ATC-Code: L04AB04

Imraldi ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

#### Wirkmechanismus

Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert.

Adalimumab beeinflusst weiterhin biologische Reaktionen, die durch TNF ausgelöst oder gesteuert werden, einschließlich der Veränderungen der Konzentrationen von für die Leukozytenmigration verantwortlichen Adhäsionsmolekülen (ELAM-1, VCAM-1 und ICAM-1 mit einem  $IC_{50}$  von 0,1–0,2 nM).

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Behandlung mit Adalimumab wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine im Vergleich zu den Ausgangswerten rasche Konzentrationsabnahme der Akute-Phase-Entzündungsparameter (C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)) und der Serumzytokine (IL-6) beobachtet. Die Serumspiegel von Matrixmetalloproteininasen (MMP-1 und MMP-3), die für die Knorpelzerstörung verantwortliche Gewebeumwandlung hervorrufen, waren nach der Verabreichung von Adalimumab ebenfalls vermindert. Bei mit Adalimumab behandelten Patienten verbesserte sich im Allgemeinen die mit einer chronischen Entzündung einhergehende Veränderung der Blutwerte.

Ein schneller Rückgang der CRP-Werte wurde auch bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Hidradenitis suppurativa nach Behandlung mit Adalimumab beobachtet. Bei Morbus-Crohn-Patienten wurde die Zahl der Zellen, die Entzündungsmarker im Kolon exprimieren, reduziert (einschließlich einer signifikanten Reduzierung der TNF-alpha-Expression). Endoskopiestudien an intestinaler Mukosa zeigten, dass die Mukosa bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, abheilte.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### *Erwachsene mit rheumatoider Arthritis*

Im Rahmen aller klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis wurde Adalimumab bei mehr als 3.000 Patienten untersucht. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab wurden in 5 randomisierten, doppelblinden und gut kontrollierten Studien untersucht. Einige Patienten wurden über einen Zeitraum von bis zu 120 Monaten behandelt.

In der RA-Studie I wurden 271 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren  $\geq 18$  Jahre alt, die Behandlung mit mindestens einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum war fehlgeschlagen, Methotrexat in Dosen von 12,5 bis

25 mg (10 mg bei Methotrexat-Intoleranz) pro Woche zeigte eine unzureichende Wirkung und die Methotrexat-Dosis lag gleichbleibend bei 10 bis 25 mg pro Woche. Während eines Zeitraums von 24 Wochen wurden jede zweite Woche Dosen von 20, 40 oder 80 mg Adalimumab oder Placebo verabreicht.

An der RA-Studie II nahmen 544 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis teil. Die Patienten waren  $\geq 18$  Jahre alt, und die Behandlung mit mindestens einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum war fehlgeschlagen. Adalimumab wurde über 26 Wochen als subkutane Injektion in Dosen von 20 mg oder 40 mg jede zweite Woche mit Placeboinjektionen in den dazwischen liegenden Wochen oder in Dosen von 20 mg oder 40 mg wöchentlich verabreicht, Placebo wurde während desselben Zeitraums wöchentlich verabreicht. Andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika waren nicht erlaubt.

Die RA-Studie III wurde bei 619 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis durchgeführt, die  $\geq 18$  Jahre alt waren und die ein unzureichendes Ansprechen auf Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg pro Woche oder eine Unverträglichkeit gegenüber 10 mg Methotrexat pro Woche aufwiesen. Es gab in dieser Studie drei Behandlungsgruppen. Die erste Gruppe erhielt über einen Zeitraum von 52 Wochen wöchentlich eine Placebo-Injektion. Die zweite Gruppe wurde 52 Wochen lang mit wöchentlich 20 mg Adalimumab behandelt. Die dritte Gruppe erhielt jede zweite Woche 40 mg Adalimumab mit Placeboinjektionen in den dazwischen liegenden Wochen. Nach Abschluss der ersten 52 Wochen wurden 457 Patienten in eine offene Fortsetzungsphase überführt und erhielten bis zu 10 Jahre lang jede zweite Woche 40 mg Adalimumab/MTX.

In der RA-Studie IV wurde primär die Sicherheit bei 636 Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren  $\geq 18$  Jahre alt und wiesen keine vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika auf oder durften ihre bestehende antirheumatische Therapie beibehalten, vorausgesetzt, die Therapie war seit mindestens 28 Tagen unverändert. Diese Therapien schließen Methotrexat, Leflunomid, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin und/oder Goldsalze ein. Nach Randomisierung erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 24 Wochen jede zweite Woche 40 mg Adalimumab oder Placebo.

In die RA-Studie V wurden 799 erwachsene Methotrexat-naive Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver früher rheumatoider Arthritis (mittlere Erkrankungsdauer weniger als 9 Monate) eingeschlossen. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat, von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche als Monotherapie und von Methotrexat als Monotherapie im Hinblick auf die Verringerung der klinischen Anzeichen und Symptome sowie des Fortschreitens der Gelenkschädigung bei rheumatoider Arthritis über einen Zeitraum von 104 Wochen. Nach Abschluss der ersten 104 Wochen wurden 497 Patienten in eine bis zu 10-jährige offene Fortsetzungsphase überführt, in der sie alle zwei Wochen 40 mg Adalimumab erhielten.

Der primäre Endpunkt der RA-Studien I, II und III und der sekundäre Endpunkt der RA-Studie IV war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 24 bzw. 26 Wochen die ACR-20-Ansprechraten erreichten. Der primäre Endpunkt in der RA-Studie V war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 52 Wochen ein ACR-50-Ansprechen erreichten. Ein weiterer primärer Endpunkt in den RA-Studien III und V war die Verzögerung des Fortschreitens der Krankheit (ermittelt durch Röntgenergebnisse). In der RA-Studie III wurde darüber hinaus die Veränderung der Lebensqualität als primärer Endpunkt erfasst.

#### ACR-Ansprechraten

Der prozentuale Anteil der mit Adalimumab behandelten Patienten, die ACR-20-, ACR-50- oder ACR-70-Ansprechraten erreichten, war in den RA-Studien I, II und III vergleichbar. Die Behandlungsergebnisse mit 40 mg jede zweite Woche sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

**Tabelle 8**  
**ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Studien**  
**(prozentualer Anteil der Patienten)**

<b>Ansprechen</b>	<b>RA-Studie I<sup>**</sup></b>		<b>RA-Studie II<sup>a**</sup></b>		<b>RA-Studie III<sup>a**</sup></b>	
	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
<b>ACR-20</b>						
<b>6 Monate</b>	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
<b>12 Monate</b>	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
<b>ACR-50</b>						
<b>6 Monate</b>	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
<b>12 Monate</b>	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
<b>ACR-70</b>						
<b>6 Monate</b>	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
<b>12 Monate</b>	-	-	-	-	4,5 %	23,2 %

<sup>a</sup> RA-Studie I nach 24 Wochen, RA-Studie II nach 26 Wochen und RA-Studie III nach 24 und 52 Wochen

<sup>b</sup> 40 mg Adalimumab jede zweite Woche

<sup>c</sup> MTX = Methotrexat

\*\*p < 0,01; Adalimumab gegenüber Placebo

- Nicht zutreffend

In den RA-Studien I – IV wurde im Vergleich zu Placebo nach 24 bzw. 26 Wochen eine Verbesserung aller individuellen ACR-Ansprechkriterien festgestellt (Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke, Einstufung der Krankheitsaktivität und des Schmerzes durch Arzt und Patient, Ausmaß der körperlichen Funktionseinschränkung (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) und CRP-Werte (mg/dl)). In der RA-Studie III hielt diese Verbesserung bis zur Woche 52 an.

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie III blieb bei den meisten Patienten, die ein ACR-Ansprechen zeigten, dieses über eine Nachbeobachtung von bis zu 10 Jahren erhalten. Von 207 Patienten, die zu Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen randomisiert wurden, erhielten 114 Patienten eine Dauertherapie von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche über 5 Jahre. Von diesen hatten 86 Patienten (75,4 %) ein ACR-20-Ansprechen, 72 Patienten (63,2 %) ein ACR-50-Ansprechen und 41 Patienten (36 %) ein ACR-70-Ansprechen. Von 207 Patienten wurden 81 Patienten 10 Jahre lang mit 40 mg Adalimumab jede zweite Woche weiterbehandelt. Von diesen hatten 64 Patienten (79,0 %) ein ACR-20-Ansprechen, 56 Patienten (69,1 %) ein ACR-50-Ansprechen und 43 Patienten (53,1 %) ein ACR-70-Ansprechen.

In der RA-Studie IV war die ACR-20-Ansprechraten bei Patienten, die mit Adalimumab plus Therapiestandard behandelt wurden, statistisch signifikant besser als bei Patienten, die Placebo plus Therapiestandard erhielten (p < 0,001).

Im Vergleich zu Placebo erreichten die mit Adalimumab behandelten Patienten in den RA-Studien I – IV bereits ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn statistisch signifikante ACR-20- und ACR-50-Ansprechraten.

In der RA-Studie V führte die Kombinationstherapie mit Adalimumab und Methotrexat bei Methotrexat-naiven Patienten mit früher rheumatoider Arthritis nach 52 Wochen zu einem schnelleren und signifikant größeren ACR-Ansprechen als unter Methotrexat-Monotherapie und Adalimumab-Monotherapie. Das Ansprechen wurde bis Woche 104 aufrechterhalten (siehe Tabelle 9).

**Tabelle 9**  
**ACR-Ansprechraten in der RA-Studie V**  
**(prozentualer Anteil der Patienten)**

<b>Ansprechen</b>	<b>MTX N = 257</b>	<b>Adalimumab N = 274</b>	<b>Adalimumab / MTX N = 268</b>	<b>p-Wert<sup>a</sup></b>	<b>p-Wert<sup>b</sup></b>	<b>p-Wert<sup>c</sup></b>
<b>ACR-20</b>						
<b>Woche 52</b>	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
<b>Woche 10 4</b>	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
<b>ACR-50</b>						
<b>Woche 52</b>	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
<b>Woche 10 4</b>	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
<b>ACR-70</b>						
<b>Woche 52</b>	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
<b>Woche 10 4</b>	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

<sup>a</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

<sup>b</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

<sup>c</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie V wurden die ACR-Ansprechraten über einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 10 Jahren aufrechterhalten. Von den 542 Patienten, die in die Adalimumab-40-mg-Gruppe (alle zwei Wochen) randomisiert worden waren, wendeten 170 Patienten dieses Behandlungsschema über einen Zeitraum von 10 Jahren an. Davon erreichten 154 Patienten (90,6 %) ein ACR-20-Ansprechen, 127 Patienten (74,7 %) ein ACR-50-Ansprechen und 102 Patienten (60 %) ein ACR-70-Ansprechen. In Woche 52 erreichten 42,9 % der Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Adalimumab und Methotrexat erhielten, eine klinische Remission (DAS28 < 2,6). Im Vergleich dazu erreichten 20,6 % der Patienten unter Methotrexat- und 23,4 % der Patienten unter Adalimumab-Monotherapie eine klinische Remission. Die Kombinationstherapie aus Adalimumab und Methotrexat war in klinischer und statistischer Hinsicht beim Erreichen einer geringen Krankheitsaktivität bei Patienten mit kürzlich diagnostizierter mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis gegenüber einer Monotherapie mit entweder Methotrexat ( $p < 0,001$ ) oder Adalimumab ( $p < 0,001$ ) überlegen. Die Ansprechraten in den beiden Behandlungsarmen unter Monotherapie waren vergleichbar ( $p = 0,447$ ). Von den 342 Patienten, die ursprünglich in die Gruppe unter Adalimumab-Monotherapie oder unter Kombinationstherapie aus Adalimumab und Methotrexat randomisiert worden waren und die in die offene Fortsetzungsphase eingeschlossen wurden, setzten 171 die Adalimumab-Behandlung über einen Zeitraum von 10 Jahren fort. Von diesen 171 Patienten waren 109 (63,7 %) nach 10-jähriger Therapie in Remission.

#### Radiologisches Ansprechen

Die in der RA-Studie III mit Adalimumab behandelten Patienten waren im Durchschnitt ca. 11 Jahre an rheumatoider Arthritis erkrankt. Die strukturelle Gelenkschädigung wurde radiologisch erfasst und als Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp-Scores (TSS) und seiner Komponenten, dem Ausmaß der Erosionen und der Gelenkspaltverengung (*Joint Space Narrowing*, JSN) ausgedrückt. Die mit Adalimumab und Methotrexat behandelten Patienten zeigten nach 6 und 12 Monaten radiologisch eine signifikant geringere Progression als Patienten, die nur Methotrexat erhielten (siehe Tabelle 10).

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie III ist die Hemmung des Fortschreitens der strukturellen Schädigung in einer Untergruppe von Patienten 8 und 10 Jahre lang aufrechterhalten worden. Nach 8 Jahren wurden 81 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Adalimumab behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 48 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger. Nach 10 Jahren wurden 79 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Adalimumab behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 40 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger.

**Tabelle 10**  
**Mittlere radiologische Veränderungen über 12 Monate in der RA-Studie III**

	Placebo/ MTX <sup>a</sup>	Adalimumab/ MTX 40 mg alle zwei Wochen	Placebo/MTX- Adalimumab/ MTX (95 %- Konfidenz- intervall <sup>b</sup> )	p-Wert
<b>Gesamt-Sharp- Score</b>	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001 <sup>c</sup>
<b>Erosion Score</b>	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
<b>JSN<sup>d</sup> Score</b>	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

<sup>a</sup> Methotrexat

<sup>b</sup> 95 %-Konfidenzintervalle für die Unterschiede der Veränderungen der Scores zwischen Methotrexat und Adalimumab

<sup>c</sup> basierend auf Rangsummentest

<sup>d</sup> JSN (*Joint Space Narrowing*): Gelenkspaltverengung

In der RA-Studie V wurde die strukturelle Gelenkschädigung radiologisch untersucht und als Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp-Scores ausgedrückt (siehe Tabelle 11).

**Tabelle 11**  
**Mittlere radiologische Veränderungen nach 52 Wochen in der RA-Studie V**

	MTX N = 257 (95 %- Konfidenz- intervall)	Adalimumab N = 274 (95 %- Konfidenz- intervall)	Adalimumab/MTX N = 268 (95 %-Konfidenz- intervall)	p- Wert <sup>a</sup>	p- Wert <sup>b</sup>	p- Wert <sup>c</sup>
<b>Gesamt- Sharp- Score</b>	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
<b>Erosion Score</b>	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
<b>JSN Score</b>	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> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

<sup>b</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

<sup>c</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

Der prozentuale Anteil der Patienten ohne radiologische Progression (Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp-Scores gegenüber dem Ausgangswert  $\leq 0,5$ ) war nach 52 bzw. 104 Behandlungswochen unter der Kombinationstherapie mit Adalimumab und Methotrexat (63,8 % bzw. 61,2 %) signifikant höher als unter der Methotrexat-Monotherapie (37,4 % bzw. 33,5 %;  $p < 0,001$ ) und der Adalimumab-Monotherapie (50,7 %;  $p < 0,002$  bzw. 44,5 %;  $p < 0,001$ ).

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie V betrug die mittlere Veränderung gegenüber Baseline im 10. Jahr des modifizierten Total Sharp Score 10,8 bei Patienten, die ursprünglich in die Gruppe unter Methotrexat-Monotherapie randomisiert worden waren, 9,2 bei Patienten unter Adalimumab-Monotherapie und 3,9 bei Patienten unter Kombinationstherapie aus Adalimumab und Methotrexat. Die entsprechenden Anteile der Patienten ohne röntgenologisch nachweisbare Progression waren 31,3 %, 23,7 % und 36,7 %.

### Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit

In den vier ursprünglichen gut kontrollierten Studien wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit anhand des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) bewertet. In der RA-Studie III bildete die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 52 Wochen einen vor Studienbeginn festgelegten primären Endpunkt. Vom Studienbeginn bis Monat 6 zeigte sich in allen vier Studien und bei allen Dosen/Behandlungsschemen von Adalimumab eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größere Verbesserung der körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ). In der RA-Studie III wurde nach 52 Wochen dasselbe beobachtet. Die in den vier Studien für alle Dosen/Behandlungsschemen gefundenen Ergebnisse des Gesundheitsfragebogens *Short Form Health Survey* (SF 36) unterstützen diese Befunde. Statistisch signifikante Werte wurden unter Behandlung mit 40 mg Adalimumab jede zweite Woche für die körperliche Funktionsfähigkeit (*Physical Component Summary*, PCS) sowie für den Bereich Schmerz und Vitalität (*Pain and Vitality Scores*) gefunden. Eine statistisch signifikante Verringerung der Abgeschlagenheit, gemessen anhand des *Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy*(FACIT)-Score, wurde in allen drei Studien beobachtet, in denen dieser Punkt bewertet wurde (RA-Studien I, III, IV).

In der RA-Studie III wurde bei den meisten Patienten, bei denen sich die körperliche Funktionsfähigkeit verbesserte und die die Therapie fortsetzen, im Rahmen der offenen Fortsetzungsphase die Verbesserung über den Behandlungszeitraum von 520 Wochen (120 Monate) aufrechterhalten. Die Verbesserung der Lebensqualität wurde bis zu 156 Wochen (36 Monate) bestimmt, und die Verbesserung hielt über diesen Zeitraum an.

In der RA-Studie V zeigten die Patienten unter der Kombinationstherapie mit Adalimumab und Methotrexat nach 52 Wochen eine im Vergleich zur Methotrexat- und Adalimumab-Monotherapie stärkere Verbesserung ( $p < 0,001$ ) des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ) und der physischen Komponente des SF 36, die über 104 Wochen anhielt. Bei den 250 Patienten, die die offene Fortsetzungsphase abschlossen, konnten die Verbesserungen hinsichtlich der körperlichen Funktionsfähigkeit über den 10-jährigen Behandlungszeitraum aufrechterhalten werden.

### *Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden bei erwachsenen Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis ( $\geq 10\%$  KOF-Beteiligung und PASI  $\geq 12$  oder  $\geq 10$ ) untersucht, die Kandidaten für eine systemische Therapie oder Phototherapie in randomisierten Doppelblindstudien waren. Von den in die Psoriasisstudien I und II aufgenommenen Patienten hatten 73 % zuvor schon eine systemische Therapie oder Phototherapie erhalten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer randomisierten Doppelblindstudie (Psoriasisstudie III) auch an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis mit gleichzeitiger Hand- und/oder Fußpsoriasis untersucht, die Kandidaten für eine systemische Therapie waren.

In der Psoriasisstudie I (REVEAL) wurden 1.212 Patienten innerhalb von drei Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab, danach 40 mg jede zweite Woche, zu beginnen eine Woche nach der Induktionsdosis. Nach 16 Behandlungswochen traten Patienten mit mindestens PASI-75-Ansprechen (Verbesserung des PASI-Wertes um mindestens 75 % im Vergleich zum Ausgangswert) in Periode B ein und erhielten 40 mg Adalimumab unverblindet jede zweite Woche. Patienten, die bis Woche 33 mindestens ein PASI-75-Ansprechen aufrechterhielten und ursprünglich in Periode A

randomisiert der aktiven Therapie zugeteilt worden waren, wurden in Periode C erneut randomisiert und erhielten 40 mg Adalimumab jede zweite Woche oder Placebo für weitere 19 Wochen. Für alle Behandlungsgruppen zusammen betrug der durchschnittliche Ausgangswert des PASI 18,9, und der Ausgangswert im PGA lag im Bereich zwischen „mittelschwer“ (53 % der Studienteilnehmer), „schwer“ (41 %) und „sehr schwer“ (6 %).

In der Psoriasisstudie II (CHAMPION) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab im Vergleich zu Methotrexat und Placebo bei 271 Patienten untersucht. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 16 Wochen entweder Placebo oder Methotrexat in einer Anfangsdosis von 7,5 mg und nachfolgender Dosisescalation auf eine Maximaldosis von bis zu 25 mg bis Woche 12, oder eine Adalimumab-Induktionsdosis von 80 mg, danach 40 mg jede zweite Woche (zu beginnen eine Woche nach der Induktionsdosis). Es liegen keine Daten eines Vergleichs von Adalimumab und Methotrexat über einen Behandlungszeitraum von mehr als 16 Wochen vor. Patienten, die Methotrexat erhielten und nach 8 und/oder 12 Wochen mindestens ein PASI-50-Ansprechen erreicht hatten, erhielten keine weitere Dosisescalation. Für alle Behandlungsgruppen zusammen betrug der durchschnittliche Ausgangswert des PASI 19,7 und der Ausgangswert des PGA lag im Bereich zwischen „leicht“ (< 1 %), „mittelschwer“ (48 %), „schwer“ (46 %) und „sehr schwer“ (6 %).

Patienten, die an allen Phase-II- und Phase-III-Psoriasisstudien teilnahmen, konnten in eine offene Fortsetzungsstudie aufgenommen werden, in der Adalimumab mindestens weitere 108 Wochen verabreicht wurde.

Ein primärer Endpunkt der Psoriasisstudien I und II war der Anteil der Patienten, die nach 16 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert ein PASI-75-Ansprechen erzielten (siehe Tabellen 12 und 13).

**Tabelle 12**  
**Psoriasisstudie I (REVEAL) - Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen**

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

<sup>a</sup> Prozentsatz Patienten mit PASI-75-Ansprechen wurde als prüfzentrumadjustierte Rate berechnet

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

**Tabelle 13**  
**Psoriasisstudie II (CHAMPION) - Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen**

	<b>Placebo</b> N = 53 n (%)	<b>Methotrexat</b> N = 110 n (%)	<b>Adalimumab 40 mg jede zweite Woche</b> N = 108 n (%)
<b>≥ PASI-75</b>	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
<b>PASI-100</b>	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
<b>PGA: erscheinungsfrei/minimal</b>	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. Methotrexat

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

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

In der Psoriasisstudie I erfuhren 28 % der Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen gezeigt hatten und in Woche 33 bei der erneuten Randomisierung der Placebogruppe zugeteilt worden waren, einen

„Verlust des adäquaten Ansprechens“ (PASI-Wert nach Woche 33 bzw. in oder vor Woche 52, der im Vergleich zum Studienbeginn zu einem geringeren Ansprechen als PASI-50 führte bei einer gleichzeitigen Zunahme des PASI-Wertes um mindestens 6 Punkte im Vergleich zu Woche 33). Im Vergleich dazu erfuhren 5 % der Patienten, die weiterhin Adalimumab erhielten ( $p < 0,001$ ), einen „Verlust des adäquaten Ansprechens“. Von den Patienten, welche nach der erneuten Randomisierung auf Placebo einen Verlust des adäquaten Ansprechens zeigten und anschließend in die offene Fortsetzungsphase eingeschlossen wurden, erzielten 38 % (25/66) bzw. 55 % (36/66) nach 12 bzw. 24 Wochen aktiver Therapie wieder ein PASI-75-Ansprechen.

Insgesamt 233 Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen in Woche 16 und Woche 33 gezeigt hatten, erhielten in der Psoriasisstudie I für 52 Wochen eine Adalimumab-Dauertherapie und wurden mit Adalimumab in der offenen Fortsetzungsstudie weiterbehandelt. Das PASI-75-Ansprechen bzw. das PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, war bei diesen Patienten nach weiteren 108 offenen Behandlungswochen (insgesamt 160 Wochen) 74,7 % bzw. 59,0 %. In einer *Non-Responder-Imputation(NRI)*-Analyse, in der alle Patienten als *Non-Responder* betrachtet wurden, die aus der Studie aufgrund von Nebenwirkungen oder mangelnder Wirksamkeit ausschieden oder bei denen die Dosis erhöht wurde, betrug bei diesen Patienten das PASI-75-Ansprechen bzw. das PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, nach weiteren 108 Wochen der offenen Fortsetzungsbehandlung (insgesamt 160 Wochen) 69,6 % bzw. 55,7 %.

Insgesamt 347 Patienten, die dauerhaft ansprachen, nahmen an einer Analyse einer Behandlungsunterbrechung und -wiederaufnahme in einer offenen Fortsetzungsstudie teil. Während der Phase der Behandlungsunterbrechung kehrten die Psoriasisymptome im Verlauf der Zeit mit einer durchschnittlichen Rückfallzeit von etwa 5 Monaten zurück (Verminderung des PGA auf „mittelschwer“ oder schlechter). Keiner dieser Patienten erfuhr einen *Rebound*-Effekt während der Unterbrechungsphase. Insgesamt 76,5 % (218/285) der Patienten, die in die Phase eintraten, in der die Behandlung wiederaufgenommen wurde, hatten 16 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung ein PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, unabhängig davon, ob sie während des Absetzens einen Rückfall hatten (69,1 % [123/178] bzw. 88,8 % [95/107] für Patienten, die während der Phase der Behandlungsunterbrechung einen Rückfall erlitten bzw. keinen Rückfall hatten). Es wurde ein ähnliches Sicherheitsprofil in der Phase, in der die Behandlung wiederaufgenommen wurde, beobachtet wie vor der Behandlungsunterbrechung.

Signifikante Verbesserungen des DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Placebo (Studien I und II) und Methotrexat (Studie II) wurden zu Woche 16 festgestellt. In Studie I verbesserten sich die Summenwerte der körperlichen und mentalen SF-36-Komponenten im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant.

In einer offenen Fortsetzungsstudie mit Patienten, bei denen wegen eines PASI-Ansprechens von unter 50 % die Dosis von 40 mg jede zweite Woche auf 40 mg wöchentlich gesteigert wurde, erzielten 26,4 % (92/349) bzw. 37,8 % (132/349) der Patienten ein PASI-75-Ansprechen in Woche 12 bzw. 24.

Die Psoriasisstudie III (REACH) verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab *versus* Placebo an 72 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis und Hand- und/oder Fußpsoriasis. Die Patienten erhielten 16 Wochen lang nach einer Anfangsdosis von 80 mg Adalimumab jede zweite Woche 40 mg Adalimumab (beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis) oder Placebo. Zu Woche 16 erreichte ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten, die Adalimumab erhielten, den PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ für die Hände und/oder Füße im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten (30,6 % *versus* 4,3 % [ $p = 0,014$ ]).

Die Psoriasisstudie IV verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab *versus* Placebo an 217 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Nagel-Psoriasis. Nach einer Anfangsdosis von 80 mg Adalimumab erhielten die Patienten 26 Wochen lang jede zweite Woche 40 mg Adalimumab (beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis) oder Placebo. Im Anschluss erhielten sie über 26 weitere Wochen eine offene Adalimumab-Behandlung. Die Nagel-Psoriasis wurde anhand des *Modified Nail Psoriasis Severity Index* (mNAPSI), des *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis* (PGA-F) und des *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI) beurteilt (siehe Tabelle 14).

Adalimumab zeigte einen therapeutischen Nutzen bei Nagel-Psoriasis-Patienten mit unterschiedlichem Ausmaß der Hautbeteiligung (KOF  $\geq 10\%$  (60 % der Patienten) sowie KOF  $< 10\%$  und  $\geq 5\%$  (40 % der Patienten)).

**Tabelle 14**  
**Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Psoriasisstudie IV nach 16, 26 und 52 Wochen**

Endpunkt	Woche 16 placebokontrolliert		Woche 26 placebokontrolliert		Woche 52 offen
	Placebo N = 108	Adali- mumab 40 mg jede zweite Woche N = 109	Placebo N = 108	Adali- mumab 40 mg jede zweite Woche N = 109	Adalimumab 40 mg jede zweite Woche N = 80
$\geq \text{mNAPSI } 75\% (\%)$	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
<b>PGA-F erscheinungsfrei/minimal und Verbesserung um <math>\geq 2</math> Stufen (%)</b>	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
<b>Prozentuale Veränderung des NAPSI bei allen Fingernägeln (%)</b>	-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

Die mit Adalimumab behandelten Patienten erreichten in Woche 26 statistisch signifikante Verbesserungen im DLQI verglichen mit Placebo.

#### *Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Erwachsenen*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien und in einer offenen Fortsetzungsstudie an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa (HS) untersucht. Diese Patienten wiesen eine Unverträglichkeit, eine Kontraindikation oder ein unzureichendes Ansprechen gegenüber einer systemischen antibiotischen Therapie nach einem mindestens 3-monatigen Behandlungsversuch auf. Die Patienten in den Studien HS-I und HS-II waren in Hurley-Stadium II oder III der Krankheit mit mindestens 3 Abszessen oder entzündlichen Knoten.

In der Studie HS-I (PIONEER I) wurden 307 Patienten in 2 Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, danach 80 mg in Woche 2 und ab Woche 4 bis Woche 11 40 mg wöchentlich. Eine gleichzeitige Behandlung mit Antibiotika war während der Studie nicht erlaubt. Nach einer 12-wöchigen Behandlung wurden die Patienten, die in Periode A Adalimumab erhalten hatten, in Periode B erneut in eine von drei Behandlungsgruppen randomisiert (40 mg Adalimumab wöchentlich, 40 mg Adalimumab jede zweite Woche oder Placebo von Woche 12 bis Woche 35). Patienten, die in Periode A Placebo erhalten hatten, wurden einer Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich in Periode B zugeteilt.

In der Studie HS-II (PIONEER II) wurden 326 Patienten in 2 Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, danach 80 mg in Woche 2 und ab Woche 4 bis Woche 11 40 mg wöchentlich. 19,3 % der Patienten erhielten während der Studie eine fortgesetzte Basistherapie mit oralen Antibiotika. Nach einer 12-wöchigen Behandlung wurden die Patienten, die in Periode A Adalimumab erhalten hatten, in Periode B erneut in eine von drei Behandlungsgruppen randomisiert (40 mg Adalimumab

wöchentlich, 40 mg Adalimumab jede zweite Woche oder Placebo von Woche 12 bis Woche 35). Patienten, die in Periode A Placebo erhalten hatten, wurden in Periode B der Placebogruppe zugeteilt.

Patienten, die an Studie HS-I oder HS-II teilgenommen hatten, waren für die Aufnahme in eine offene Fortsetzungsstudie geeignet, in der 40 mg Adalimumab wöchentlich verabreicht wurden. Die durchschnittliche Exposition lag in allen Adalimumab-Populationen bei 762 Tagen. Während aller drei Studien wendeten die Patienten täglich eine topische antiseptische Waschlösung an.

### Klinisches Ansprechen

Die Verringerung der entzündlichen Läsionen und die Prävention einer Verschlimmerung der Abszesse und dränierenden Fisteln wurden anhand des *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* beurteilt (HiSCR; eine mindestens 50%ige Abnahme der Gesamtzahl an Abszessen und entzündlichen Knoten und keine Zunahme der Anzahl an Abszessen sowie der Anzahl an dränierenden Fisteln gegenüber Baseline). Die Verringerung der HS-bezogenen Hautschmerzen wurde mithilfe einer numerischen Bewertungsskala bei Patienten beurteilt, die auf einer Skala mit 11 Punkten zu Beginn der Studie einen Score von 3 oder höher aufwiesen.

Im Vergleich zu Placebo erreichte ein signifikant höherer Anteil der mit Adalimumab behandelten Patienten ein HiSCR-Ansprechen zu Woche 12. In Woche 12 wies ein signifikant höherer Anteil an Patienten in Studie HS-II eine klinisch relevante Verringerung der HS-bezogenen Hautschmerzen auf (siehe Tabelle 15). Bei den mit Adalimumab behandelten Patienten war das Risiko eines Krankheitsschubes während der ersten 12 Behandlungswochen signifikant reduziert.

**Tabelle 15**  
**Ergebnisse bezüglich Wirksamkeit nach 12 Wochen, Studie HS-I und HS-II**

	Studie HS-I		Studie HS-II	
	Placebo	40 mg Adalimumab wöchentlich	Placebo	40 mg Adalimumab wöchentlich
<b>Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)<sup>a</sup></b>	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)*	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %)***
<b>≥ 30%ige Verringerung der Hautschmerzen<sup>b</sup></b>	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)***

\* p < 0,05, \*\*\* p < 0,001, Adalimumab gegenüber Placebo

<sup>a</sup> Unter allen randomisierten Patienten

<sup>b</sup> Unter den Patienten mit einer anfänglichen Einstufung der HS-bezogenen Hautschmerzen ≥ 3 auf Basis einer numerischen Bewertungsskala von 0 bis 10; 0 = keine Hautschmerzen, 10 = die schlimmsten vorstellbaren Hautschmerzen

Die Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich führte zu einer signifikanten Verringerung des Risikos einer Verschlimmerung von Abszessen und dränierenden Fisteln. Etwa doppelt soviele Patienten in der Placebogruppe wiesen im Vergleich zur Adalimumab-Gruppe in den ersten 12 Wochen der Studien HS-I und HS-II eine Verschlimmerung der Abszesse (23,0 % gegenüber 11,4 %) und dränierenden Fisteln (30,0 % gegenüber 13,9 %) auf.

In Woche 12 wurden gegenüber den Ausgangswerten im Vergleich zu Placebo größere Verbesserungen hinsichtlich der anhand des *Dermatology Life Quality Index* (DLQI; Studie HS-I und HS-II) gemessenen hautspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der anhand des *Treatment Satisfaction Questionnaire – Medication* (TSQM; Studie HS-I und HS-II) gemessenen allgemeinen Zufriedenheit der Patienten mit der medikamentösen Behandlung und der anhand des *Physical Component Summary Score* des SF-36-Fragebogens (Studie HS-I) gemessenen körperlichen Gesundheit festgestellt.

Unter den Patienten, die in Woche 12 mindestens teilweise auf die Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich angesprochen haben, war die HiSCR-Rate in Woche 36 höher bei Patienten, die weiterhin wöchentlich mit Adalimumab behandelt wurden, als bei Patienten, deren Dosisintervall auf jede zweite Woche verlängert wurde oder bei denen die Behandlung abgesetzt wurde (siehe Tabelle 16).

**Tabelle 16**

**Anteil der Patienten<sup>a</sup> unter wöchentlicher Behandlung mit Adalimumab in Woche 12, die nach Neuzuweisung der Behandlung HiSCR<sup>b</sup> in Woche 24 und 36 erreichten**

	<b>Placebo (Behandlungsabbruch) N = 73</b>	<b>Adalimumab 40 mg jede zweite Woche N = 70</b>	<b>Adalimumab 40 mg wöchentlich N = 70</b>
<b>Woche 24</b>	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
<b>Woche 36</b>	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

<sup>a</sup> Patienten mit einem mindestens teilweisen Ansprechen auf 40 mg Adalimumab wöchentlich nach 12 Behandlungswochen.

<sup>b</sup> Patienten, die die im Prüfplan festgelegten Kriterien im Hinblick auf einen Verlust des Ansprechens oder keine Verbesserung erfüllten, mussten aus den Studien ausscheiden und wurden als *Non-Responder* gewertet.

Unter den Patienten, die in Woche 12 mindestens teilweise auf die Behandlung angesprochen haben und die weiterhin mit Adalimumab behandelt wurden, betrug die HiSCR-Rate in Woche 48 68,3 % und in Woche 96 65,1 %. Bei einer langfristigen Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich über 96 Wochen wurden keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit identifiziert.

Unter den Patienten in den Studien HS-I und HS-II, deren Behandlung mit Adalimumab in Woche 12 abgesetzt wurde, war die HiSCR-Rate 12 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich vergleichbar mit der Rate vor dem Absetzen der Behandlung (56,0 %).

#### *Morbus Crohn bei Erwachsenen*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden bei über 1.500 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem Morbus Crohn (*Crohn's Disease Activity Index* (CDAI)  $\geq 220$  und  $\leq 450$ ) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit Aminosalicylaten, Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva war erlaubt, und bei 80 % der Patienten wurde mindestens eines dieser Medikamente fortgeführt.

Die Induktion einer klinischen Remission (definiert als CDAI  $< 150$ ) wurde in zwei Studien, MC-Studie I (CLASSIC I) und MC-Studie II (GAIN), untersucht. In der MC-Studie I wurden 299 Patienten, die zuvor nicht mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, in eine von vier Behandlungsgruppen randomisiert: Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Adalimumab in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2 sowie 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2. In der MC-Studie II wurden 325 Patienten, die nicht mehr ausreichend auf Infliximab ansprachen oder eine Unverträglichkeit gegenüber Infliximab zeigten, randomisiert und erhielten entweder 160 mg Adalimumab in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 oder Placebo in Woche 0 und 2. Patienten, bei denen sich primär keine Wirkung zeigte, wurden aus diesen Studien ausgeschlossen und nicht weiter untersucht.

Der Erhalt der klinischen Remission wurde in der MC-Studie III (CHARM) untersucht. In der offenen Induktionsphase der MC-Studie III erhielten 854 Patienten 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2. In Woche 4 wurden die Patienten randomisiert und erhielten entweder 40 mg alle zwei Wochen, 40 mg jede Woche oder Placebo über den gesamten Studienzeitraum von 56 Wochen. Patienten, die auf die Therapie ansprachen (Minderung des CDAI  $\geq 70$ ), wurden in Woche 4 stratifiziert und

unabhängig von denen, die bis Woche 4 noch keine Wirkung zeigten, analysiert. Ein Ausschleichen der Glukokortikoide war ab der 8. Woche erlaubt.

Die klinischen Remissions- und Ansprechraten für die MC-Studie I und die MC-Studie II sind in Tabelle 17 aufgeführt.

**Tabelle 17**  
**Induktion der klinischen Remission und des Ansprechens**  
**(Prozent der Patienten)**

	MC-Studie I: Infliximab-naive Patienten			MC-Studie II: Infliximab-erfahrene Patienten	
	Placebo N = 74	Adali-mumab 80/40 mg N = 75	Adali-mumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
<b>Woche 4</b>					
<b>Klinische Remission</b>	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
<b>Klinisches Ansprechen (CR-100)</b>	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Alle p-Werte beziehen sich auf die paarweisen Vergleiche der Anteile für Adalimumab *versus* Placebo

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

Die Remissionsraten in Woche 8 für die Induktionsdosierung mit 160/80 mg und mit 80/40 mg waren vergleichbar, unter der Dosierung mit 160/80 mg wurden häufiger Nebenwirkungen beobachtet.

In Woche 4 zeigten in der MC-Studie III 58 % (499/854) der Patienten ein klinisches Ansprechen und wurden in der primären Analyse erfasst. Von diesen Patienten mit klinischem Ansprechen in Woche 4 hatten 48 % bereits zuvor TNF-Antagonisten erhalten. Die Raten der anhaltenden Remission und des Ansprechens sind in Tabelle 18 aufgeführt. Die Ergebnisse zur klinischen Remission waren weitgehend konstant, unabhängig davon, ob früher bereits ein TNF-Antagonist verabreicht wurde.

Adalimumab verringerte im Vergleich zu Placebo krankheitsbezogene Klinkaufenthalte und Operationen in Woche 56 signifikant.

**Tabelle 18**  
**Aufrechterhaltung der klinischen Remission und des Ansprechens**  
**(Prozent der Patienten)**

	Placebo	40 mg Adalimumab jede zweite Woche	40 mg Adalimumab jede Woche
<b>Woche 26</b>	N = 170	N = 172	N = 157
Klinische Remission	17 %	40 %*	47 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patienten in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage <sup>a</sup>	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
<b>Woche 56</b>	N = 170	N = 172	N = 157
Klinische Remission	12 %	36 %*	41 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patienten in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage <sup>a</sup>	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

\* p < 0,001 bezogen auf den Vergleich der Zahlen für Adalimumab *versus* Placebo

\*\* p < 0,02 bezogen auf den Vergleich der Zahlen für Adalimumab *versus* Placebo

<sup>a</sup> Von den Patienten, die Glukokortikoide zu Beginn erhalten haben

Bei den Patienten, die bis Woche 4 nicht angesprochen hatten, zeigte sich bei 43 % der mit Adalimumab behandelten Patienten in Woche 12 eine Wirkung im Vergleich zu 30 % der Placebopatienten. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine Fortsetzung der Therapie über die 12. Woche hinaus zeigte keine signifikant höhere Ansprechraten (siehe Abschnitt 4.2).

117 von 276 Patienten aus der MC-Studie I und 272 von 777 aus den MC-Studien II und III wurden mindestens 3 Jahre in einer offenen Studie mit Adalimumab weiterbehandelt. 88 bzw. 189 Patienten blieben weiterhin in klinischer Remission. Ein klinisches Ansprechen (CR-100) wurde bei 102 bzw. 233 Patienten erhalten.

### Lebensqualität

In der MC-Studie I und der MC-Studie II zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung im krankheitsspezifischen IBDQ(*Inflammatory-Bowel-Disease-Questionnaire*)-Gesamtscore in Woche 4 bei Patienten, die in die Adalimumab-Gruppen 80/40 mg und 160/80 mg randomisiert wurden, im Vergleich zur Placebogruppe. Dasselbe zeigte sich in der MC-Studie III in Woche 26 und 56 in den Adalimumab-Behandlungsgruppen im Vergleich zur Placebogruppe.

### *Uveitis bei Erwachsenen*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in zwei randomisierten, doppelmaskierten, placebokontrollierten Studien (UV I und II) bei erwachsenen Patienten mit nicht infektiöser Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis beurteilt, ausgenommen Patienten mit isolierter Uveitis anterior. Die Patienten erhielten Placebo oder eine Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit einem nicht biologischen Immunsuppressivum war erlaubt.

In der Studie UV I wurden 217 Patienten untersucht, die trotz Behandlung mit Kortikosteroiden (Prednison oral in einer Dosierung von 10 bis 60 mg/Tag) eine aktive Uveitis aufwiesen. Alle Patienten erhielten bei Eintritt in die Studie 2 Wochen lang eine standardisierte Prednison-Dosis von 60 mg/Tag. Darauf folgte eine verpflichtende Steroidausschleichung, sodass die Kortikosteroide bis Woche 15 vollständig abgesetzt waren.

In der Studie UV II wurden 226 Patienten mit inaktiver Uveitis untersucht, die bei Baseline zur Kontrolle ihrer Erkrankung dauerhaft mit Kortikosteroiden behandelt werden mussten (Prednison oral 10 bis 35 mg/Tag). Danach folgte eine verpflichtende Steroidausschleichung, sodass die Kortikosteroide bis Woche 19 vollständig abgesetzt waren.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt beider Studien war die „Dauer bis zum Behandlungsversagen“. Das Behandlungsversagen wurde definiert durch eine Verschlechterung in einer der vier Komponenten: entzündliche Läsionen der Ader- und Netzhaut und/oder entzündliche Gefäßläsionen der Netzhaut, Grad der Vorderkammerzellen, Grad der Glaskörpertrübung und bestkorrigierter Visus (*best corrected visual acuity*, BCVA).

Die Patienten, die die Studien UV I und UV II abgeschlossen hatten, konnten in eine unkontrollierte Langzeit-Fortsetzungsstudie, mit einer ursprünglich geplanten Dauer von 78 Wochen, eingeschlossen werden. Die Patienten durften die Studienmedikation über die Woche 78 hinaus fortsetzen bis sie Zugang zu Adalimumab hatten.

### Klinisches Ansprechen

Die Ergebnisse aus beiden Studien zeigten eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos eines Behandlungsversagens bei Patienten unter Behandlung mit Adalimumab gegenüber Patienten, die Placebo erhielten (siehe Tabelle 19). Beide Studien zeigten im Vergleich zu Placebo eine frühzeitig einsetzende und anhaltende Auswirkung von Adalimumab auf die Rate an Behandlungsversagen (siehe Abbildung 1).

**Tabelle 19**  
**Dauer bis zum Behandlungsversagen in den Studien UV I und UV II**

Auswertung Behandlung	N	Versagen N (%)	Dauer (Median) bis zum Versagen (Monate)	HR <sup>a</sup>	95 %-KI für HR	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 in der Studie UV I</b>						
Primäre Auswertung (ITT-Population)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
<b>Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 2 in der Studie UV II</b>						
Primäre Auswertung (ITT-Population)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	n. b. <sup>c</sup>	0,57	0,39; 0,84	0,004

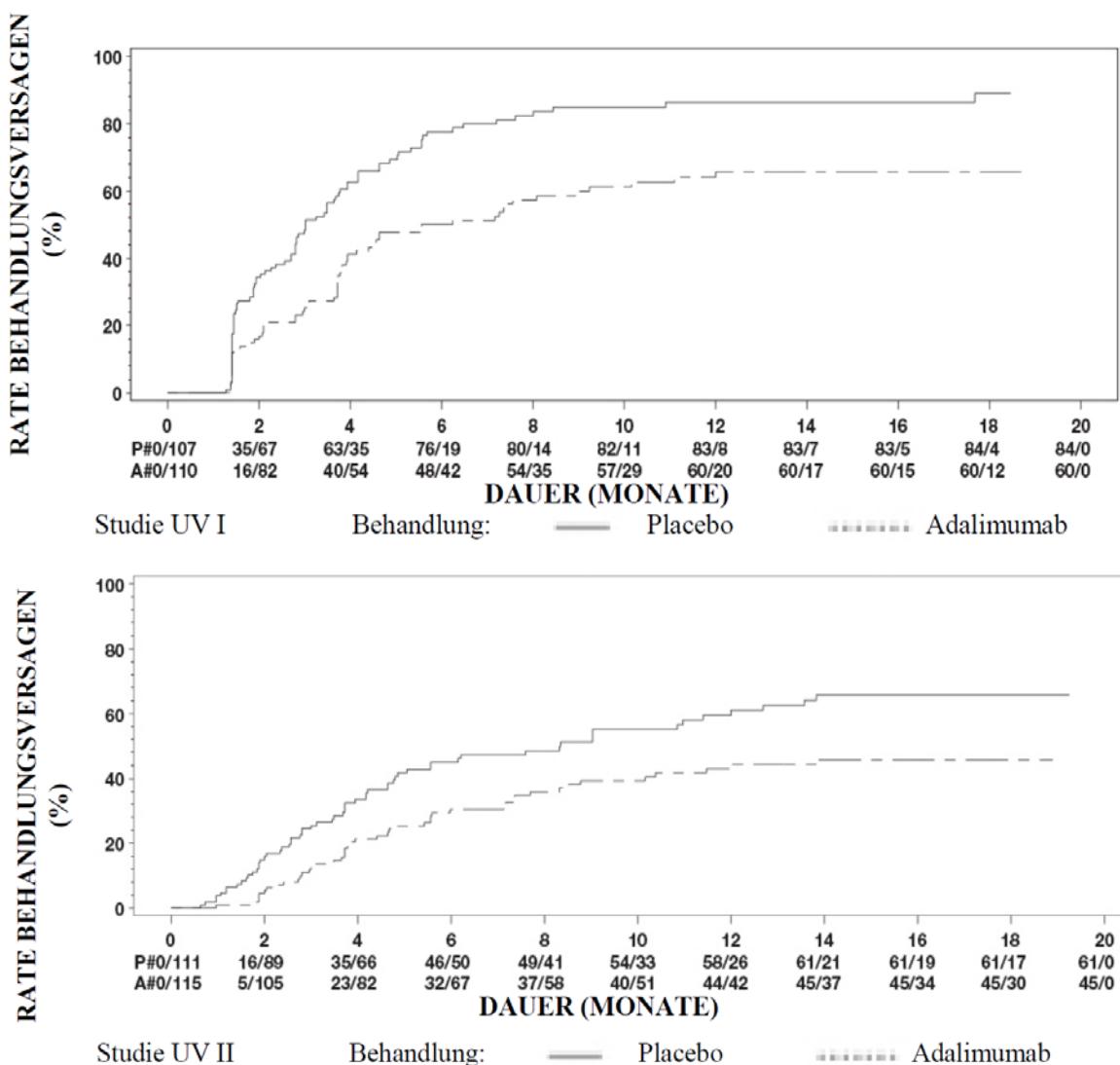
Hinweis: Ein Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 (Studie UV I) bzw. in oder nach Woche 2 (Studie UV II) wurde als Ereignis gewertet. Ein Ausscheiden aus anderen Gründen als Behandlungsversagen wurde zum Zeitpunkt des Ausscheidens zensiert.

<sup>a</sup> HR von Adalimumab gegenüber Placebo der Cox-Regressionsanalyse mit Behandlung als Faktor.

<sup>b</sup> 2-seitiger p-Wert vom Log-Rank-Test.

<sup>c</sup> n. b. = nicht bestimmbar. Bei weniger als der Hälfte der Risikopatienten kam es zu einem Ereignis.

**Abb. 1**  
**Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 (Studie UV I) bzw. Woche 2 (Studie UV II)**



Hinweis: P# = Placebo (Anzahl an Ereignissen/Anzahl Risikopatienten); A# = Adalimumab (Anzahl an Ereignissen/Anzahl Risikopatienten)

In der Studie UV I wurden für jede Komponente des Behandlungsversagens statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Adalimumab gegenüber Placebo festgestellt. In der Studie UV II wurden statistisch signifikante Unterschiede nur für die Sehschärfe festgestellt, doch die Ergebnisse der anderen Komponenten fielen numerisch zugunsten von Adalimumab aus.

Von den 424 Studienteilnehmern, die in die unkontrollierte Langzeit-Fortsetzungsstudie von den Studien UV I und UV II eingeschlossen waren, erwiesen sich 60 Studienteilnehmer als nicht auswertbar (z. B. aufgrund von Abweichungen oder durch Komplikationen nachrangig zu einer diabetischen Retinopathie, die auf eine Operation des grauen Stars oder Glaskörperentfernung zurückzuführen waren). Sie wurden deshalb von der primären Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen. Von den 364 verbleibenden Patienten wurden 269 Patienten (74 %) nach 78 Wochen noch auf Adalimumab-Therapie. Basierend auf dem betrachteten datenbasierten Ansatz waren 216 (80,3 %) Patienten symptomfrei (keine aktiven entzündlichen Läsionen, Grad der Vorderkammerzellen  $\leq 0,5+$ , Grad der Glaskörpertrübung  $\leq 0,5+$ ) mit einer einhergehenden Steroiddosis  $\leq 7,5$  mg pro Tag und 178 (66,2 %) waren in einer steroid-freien Ruhephase. In Woche 78 wurde bei 88,6 % der Augen der bestkorrigierte Visus (*best corrected visual acuity*, BCVA) entweder verbessert oder erhalten (< 5 Zeichen der Verschlechterung). Die Daten, die über die Woche 78 hinaus erhoben wurden, waren im

Allgemeinen übereinstimmend mit diesen Daten, aber die Anzahl von eingeschlossenen Studienteilnehmern war nach dieser Zeit zurückgegangen. Ursächlich für die vorzeitige Beendigung der Studie waren in 18 % der Fälle das Auftreten von Nebenwirkungen und in 8 % der Fälle ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung mit Adalimumab.

### Lebensqualität

In beiden klinischen Studien wurde die Therapiebewertung aus Patientensicht (*patient reported outcome*, PRO) hinsichtlich des Sehvermögens mithilfe des NEI VFQ-25 beurteilt. Bei den meisten Subscores fielen die Ergebnisse numerisch zugunsten von Adalimumab aus. Ein statistisch signifikanter mittlerer Unterschied bestand in der Studie UV I beim allgemeinen Sehvermögen, bei Augenschmerzen, Nahsicht, mentaler Gesundheit und dem Gesamtscore, in der Studie UV II beim allgemeinen Sehvermögen und der mentalen Gesundheit. Weitere Wirkungen in Bezug auf das Sehvermögen fielen in der Studie UV I beim Farbsehen und in der Studie UV II beim Farbsehen, dem peripheren Sehen und der Nahsicht numerisch nicht zugunsten von Adalimumab aus.

### Immunogenität

Unter der Behandlung mit Adalimumab kann es zur Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern kommen. Die Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern ist mit einer erhöhten Clearance und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab verbunden. Zwischen der Anwesenheit von Anti-Adalimumab-Antikörpern und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen gibt es keinen offensichtlichen Zusammenhang.

### Kinder und Jugendliche

#### *Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)*

#### Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in zwei Studien (pJIA I und II) an Kindern mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis oder polyartikulärem Verlauf untersucht, die zu Erkrankungsbeginn verschiedene Subtypen der juvenilen idiopathischen Arthritis aufwiesen (am häufigsten waren Rheumafaktor negativer oder positiver Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis).

#### pJIA I

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie an 171 Kindern und Jugendlichen (4 – 17 Jahre alt) mit polyartikulärer JIA untersucht. In der offenen Einleitungsphase (OL LI) wurden die Patienten in zwei Gruppen stratifiziert: mit Methotrexat (MTX) behandelte oder nicht mit MTX behandelte Patienten. Patienten, die im Nicht-MTX-Arm waren, waren entweder MTX-naiv oder MTX war mindestens zwei Wochen vor Verabreichung der Studienmedikation abgesetzt worden. Die Patienten erhielten stabile Dosen von nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) und/oder Prednison ( $\leq 0,2 \text{ mg/kg/Tag}$  oder maximal 10 mg/Tag). In der OL-LI-Phase erhielten alle Patienten 16 Wochen lang 24 mg/m<sup>2</sup> bis zu einer Maximaldosis von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche. Die Patientenverteilung nach Alter und minimaler, mittlerer und maximaler Dosis, wie sie während der OL-LI-Phase verabreicht wurde, ist in Tabelle 20 dargestellt.

**Tabelle 20**  
**Patientenverteilung nach Alter und verabreicherter Adalimumab-Dosis während der OL-LI-Phase**

Altersgruppe	Patientenanzahl zu Studienbeginn N (%)	Minimale, mittlere und maximale Dosis
4 bis 7 Jahre	31 (18,1)	10, 20 und 25 mg
8 bis 12 Jahre	71 (41,5)	20, 25 und 40 mg
13 bis 17 Jahre	69 (40,4)	25, 40 und 40 mg

Die Patienten, die ein pädiatrisches ACR-30-Ansprechen in Woche 16 zeigten, waren für die Randomisierung in die doppelblinde (DB) Studienphase geeignet und erhielten entweder Adalimumab (24 mg/m<sup>2</sup> bis zu einer maximalen Einzeldosis von 40 mg) oder Placebo jede zweite Woche für weitere 32 Wochen oder bis zu einem Wiederaufflammen der Erkrankung. Kriterien für ein Wiederaufflammen der Erkrankung waren definiert als eine Verschlechterung von ≥ 30 % im Vergleich zu Studienbeginn bei ≥ 3 von 6 pädiatrischen ACR-Core-Kriterien, ≥ 2 aktive Gelenke und eine Verbesserung von > 30 % in nicht mehr als einem der 6 Kriterien. Nach 32 Wochen oder bei Wiederaufflammen der Erkrankung waren die Patienten für die Überführung in die offene Fortsetzungsphase (OLE) geeignet.

**Tabelle 21**  
**Pädiatrisches ACR-30-Ansprechen in der JIA-Studie**

Studienarm Phase	MTX		Ohne MTX	
	OL-LI 16 Wochen			
Pädiatrisches ACR-30-Ansprechen (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Ergebnisse zur Wirksamkeit				
Doppelblind 32 Wochen	Adalimumab/ MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Wiederaufflammen der Erkrankung nach 32 Wochen <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>
Mediane Zeit bis zum Wiederaufflammen der Erkrankung	> 32 Wochen	20 Wochen	> 32 Wochen	14 Wochen

<sup>a</sup> Pädiatrisches ACR-30/50/70-Ansprechen in Woche 48 war signifikant größer als bei mit Placebo behandelten Patienten

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

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

Unter den Patienten, die in Woche 16 (n = 144) ansprachen, wurde das pädiatrische ACR-30/50/70/90-Ansprechen für bis zu 6 Jahre in der OLE-Phase bei denjenigen aufrechterhalten, die Adalimumab während der ganzen Studie über erhielten. Insgesamt wurden 19 Patienten (11 zu Studienbeginn in der Altersgruppe von 4 bis 12 Jahren und 8 zu Studienbeginn in der Altersgruppe von 13 bis 17 Jahren) 6 Jahre oder länger behandelt.

Das Gesamtansprechen bei der Kombinationstherapie von Adalimumab und MTX war allgemein besser, und weniger Patienten entwickelten Antikörper im Vergleich zur Adalimumab-Monotherapie. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse wird der Einsatz von Adalimumab in Kombination mit MTX empfohlen. Bei Patienten, bei denen der MTX-Einsatz nicht geeignet ist, wird eine Monotherapie mit Adalimumab empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer offenen, multizentrischen Studie an 32 Kleinkindern/Kindern (im Alter von 2 – < 4 Jahren oder im Alter von 4 Jahren und älter mit einem Körpergewicht < 15 kg) mit mittelschwerer bis schwerer aktiver polyartikulärer JIA untersucht. Die Patienten erhielten als Einzeldosis mittels subkutaner Injektion mindestens 24 Wochen lang jede zweite Woche 24 mg Adalimumab/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) bis zu einer maximalen Dosis von 20 mg. Während der Studie verwendeten die meisten Patienten eine MTX-Begleittherapie, die Anwendung von Glukokortikoiden oder NSARs wurde seltener berichtet.

In Woche 12 und Woche 24 betrug unter Auswertung der beobachteten Daten das pädiatrische ACR-30-Ansprechen 93,5 % bzw. 90,0 %. Die Anteile an Patienten mit pädiatrischem ACR-50/70/90-Ansprechen betrugen 90,3 %/61,3 %/38,7 % bzw. 83,3 %/73,3 %/36,7 % in Woche 12 und Woche 24. Von den Patienten, die in Woche 24 ein pädiatrisches ACR-30-Ansprechen zeigten (n = 27 von 30 Patienten), wurde das pädiatrische ACR-30-Ansprechen bis zu 60 Wochen in der OLE-Phase bei den Patienten aufrechterhalten, die Adalimumab über diesen Zeitraum erhielten. Insgesamt wurden 20 Patienten 60 Wochen oder länger behandelt.

#### Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie bei 46 pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 bis 17 Jahren) mit mittelschwerer Enthesitis-assozierter Arthritis untersucht. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten 12 Wochen lang entweder 24 mg Adalimumab/m<sup>2</sup> KOF bis zu maximal 40 mg Adalimumab oder Placebo jede zweite Woche. Der doppelblinden Phase folgte eine offene Fortsetzungsphase (OL). Während dieser Zeit erhielten die Patienten subkutan bis zu weiteren 192 Wochen jede zweite Woche 24 mg Adalimumab/m<sup>2</sup> KOF bis zu maximal 40 mg Adalimumab. Der primäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung in der Anzahl der aktiven Gelenke mit Arthritis (Schwellung nicht als Folge von Deformierung oder Gelenke mit Bewegungsverlust plus Schmerzen und/oder Druckschmerzempfindlichkeit) zu Woche 12 gegenüber dem Therapiebeginn. Er wurde mit einer durchschnittlichen prozentualen Abnahme von -62,6 % (Median der prozentualen Abnahme – 88,9 %) bei Patienten in der Adalimumab-Gruppe im Vergleich zu -11,6 % (Median der prozentualen Abnahme – 50 %) bei Patienten in der Placebogruppe erreicht. Die Verbesserung in der Anzahl der aktiven Gelenke mit Arthritis wurde während der OL-Phase bis Woche 156 für 26 von 31 (84 %) Patienten der Adalimumab-Gruppe, die in der Studie verblieben sind, aufrechterhalten. Obwohl statistisch nicht signifikant, zeigte die Mehrheit der Patienten eine klinische Verbesserung bei den sekundären Endpunkten, wie z. B. Anzahl der Stellen mit Enthesitis, Anzahl schmerzempfindlicher Gelenke (TJC), Anzahl geschwollener Gelenke (SJC), pädiatrisches ACR-50-Ansprechen und pädiatrisches ACR-70-Ansprechen.

#### *Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen*

Die Wirksamkeit von Adalimumab wurde in einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie mit 114 pädiatrischen Patienten ab 4 Jahren mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis untersucht, deren topische Therapie und Heliotherapie oder Phototherapie unzureichend war (schwere chronische Plaque-Psoriasis ist definiert durch einen PGA ≥ 4 oder > 20 % KOF-Beteiligung oder > 10 % KOF-Beteiligung mit sehr dicken Läsionen oder PASI ≥ 20 oder ≥ 10 mit klinisch relevanter Beteiligung von Gesicht, Genitalbereich oder Händen/Füßen).

Patienten erhielten Adalimumab 0,8 mg/kg jede zweite Woche (bis zu 40 mg), 0,4 mg/kg jede zweite Woche (bis zu 20 mg) oder Methotrexat 0,1 – 0,4 mg/kg wöchentlich (bis zu 25 mg). In Woche 16 hatten mehr Patienten, die in die Adalimumab-Gruppe mit 0,8 mg/kg randomisiert waren, positive Wirksamkeitsnachweise (z. B. PASI-75) als jene, die in die Gruppe mit 0,4 mg/kg jede zweite Woche oder in die MTX-Gruppe randomisiert waren.

**Tabelle 22**  
**Wirksamkeitsergebnisse bei pädiatrischer Plaque-Psoriasis in Woche 16**

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

<sup>a</sup> MTX = Methotrexat

<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

Bei Patienten, die PASI-75 und einen PGA, definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, erreichten, wurde die Behandlung bis zu 36 Wochen lang abgesetzt. Diese Patienten wurden dahingehend beobachtet, ob sie einen Rückfall erlitten (z. B. Verschlechterung des PGA um mindestens zwei Grade). Die Behandlung der Patienten wurde dann wieder mit 0,8 mg Adalimumab/kg jede zweite Woche für weitere 16 Wochen aufgenommen. Die Ansprechraten, die während der erneuten Behandlung beobachtet wurden, waren vergleichbar mit denen in der vorherigen doppelblinden Phase: PASI-75-Ansprechen von 78,9 % (15 von 19 Patienten) und PGA (definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“) von 52,6 % (10 von 19 Patienten).

In der offenen Fortsetzungsphase der Studie wurden für bis zu weiteren 52 Wochen ein PASI-75-Ansprechen und PGA, definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, aufrechterhalten; es gab keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit.

#### *Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Jugendlichen*

Es gibt keine klinischen Studien mit Adalimumab bei jugendlichen Patienten mit HS. Es ist zu erwarten, dass Adalimumab bei der Behandlung von jugendlichen Patienten mit HS wirksam ist, da die Wirksamkeit und die Dosis-Wirkungsbeziehung bei erwachsenen HS-Patienten nachgewiesen wurde und es wahrscheinlich ist, dass Krankheitsverlauf, Pathophysiologie und Arzneimittelwirkungen bei gleicher Exposition im Wesentlichen ähnlich sind wie bei Erwachsenen. Die Sicherheit der empfohlenen Adalimumab-Dosis bei Jugendlichen mit HS basiert auf dem indikationsübergreifenden Sicherheitsprofil von Adalimumab bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen bei ähnlicher Dosierung oder häufigerer Gabe (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen*

Adalimumab wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden klinischen Studie untersucht, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Induktions- und Dauertherapie zu evaluieren. Es wurden 192 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 6 und einschließlich 17 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn (MC), definiert als pädiatrischer Morbus-Crohn-Aktivitätsindex(PCDAI)-Score > 30, eingeschlossen. Die Dosis war abhängig vom Körpergewicht (< 40 kg oder ≥ 40 kg). Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine konventionelle MC-Therapie (einschließlich eines Glukokortikoids und/oder eines Immunsuppressivums) versagt hatte; es wurden auch Patienten eingeschlossen, die unter Infliximab-Therapie einen Verlust des klinischen Ansprechens oder eine Unverträglichkeit entwickelt hatten.

Alle Patienten erhielten eine offene Induktionstherapie mit einer Dosis auf Basis des Körpergewichts zu Studienbeginn: 160 mg zu Woche 0 und 80 mg zu Woche 2 für Patienten ≥ 40 kg bzw. 80 mg und 40 mg für Patienten < 40 kg.

Zu Woche 4 wurden die Patienten 1:1 auf Basis des derzeitigen Körpergewichts entweder einem Behandlungsschema mit niedriger Dosis oder Standarddosis nach dem Zufallsprinzip zugewiesen (siehe Tabelle 23).

**Tabelle 23**  
**Erhaltungsdosis**

Patientengewicht	Niedrige Dosis	Standarddosis
< 40 kg	10 mg jede zweite Woche	20 mg jede zweite Woche
≥ 40 kg	20 mg jede zweite Woche	40 mg jede zweite Woche

Ergebnisse zur Wirksamkeit

Der primäre Endpunkt der Studie war die klinische Remission zu Woche 26, definiert als PCDAI-Score ≤ 10.

Die Raten zur klinischen Remission und zum klinischen Ansprechen (definiert als Verringerung im PCDAI-Score um mindestens 15 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn) sind in Tabelle 24 dargestellt. Die Raten zum Absetzen von Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva zeigt Tabelle 25.

**Tabelle 24**  
**Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen**  
**Klinische Remission und Ansprechen nach PCDAI**

	Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche N = 93	Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche N = 95	p-Wert*
<b>Woche 26</b>			
Klinische Remission	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinisches Ansprechen	59,1 %	48,4 %	0,073
<b>Woche 52</b>			
Klinische Remission	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinisches Ansprechen	41,9 %	28,4 %	0,038

\* p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis

**Tabelle 25**  
**Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen**  
**Absetzen von Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva und Remission von Fisteln**

	Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche	Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche	p-Wert <sup>1</sup>
<b>Abgesetzte Glukokortikoide</b>	<b>N = 33</b>	<b>N = 38</b>	
Woche 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Woche 52	69,7 %	60,5 %	0,420
<b>Absetzen von Immunsuppressiva<sup>2</sup></b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	
Woche 52	30,0 %	29,8 %	0,983
<b>Fistelremission<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	
Woche 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Woche 52	40,0 %	23,8 %	0,303

<sup>1</sup> p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis

<sup>2</sup> Behandlung mit Immunsuppressiva konnte nach Ermessen des Prüfers erst zu oder nach

Woche 26 beendet werden, wenn der Patient das Kriterium für ein klinisches Ansprechen erfüllte

<sup>3</sup> Definiert als Verschluss aller zum Zeitpunkt des Studienbeginns drainierender Fisteln, nachgewiesen an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Studienverlauf

Statistisch signifikante Zunahmen (Verbesserungen) im Vergleich zum Studienbeginn wurden im Body-Mass-Index und der Körpergröße zu Woche 26 und Woche 52 für beide Behandlungsgruppen beobachtet.

Statistisch und klinisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zum Studienbeginn wurden auch in beiden Behandlungsgruppen für die Parameter zur Lebensqualität (einschließlich IMPACT III) beobachtet.

Einhundert Patienten (n = 100) der Studie zu pädiatrischem Morbus Crohn setzten diese in einer offenen Fortsetzungsphase zur Langzeitanwendung fort. Nach 5 Jahren unter Adalimumab-Therapie wiesen 74 % (37/50) der 50 in der Studie verbliebenen Patienten weiterhin eine klinische Remission und 92,0 % (46/50) ein klinisches Ansprechen nach PCDAI auf.

#### *Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten doppelblinden Studie bei 93 Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa (Mayo-Score 6 bis 12 mit Endoskopie-Subscore 2 bis 3, bestätigt durch zentral ausgewertete endoskopische Aufnahmen) und unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber konventionellen Therapien untersucht. Bei etwa 16 % der Patienten der Studie hatte zuvor eine Anti-TNF-Behandlung versagt. Bei Patienten, die bei Aufnahme in die Studie Kortikosteroide erhielten, war ein Ausschleichen nach Woche 4 erlaubt.

In der Induktionsphase der Studie wurden 77 Patienten im Verhältnis 3:2 randomisiert und erhielten eine doppelblinde Behandlung mit Adalimumab: eine Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 bzw. 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2. Beide Behandlungsarme erhielten 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und Woche 6. Nach einer Änderung des Studiendesigns erhielten die verbleibenden 16 Patienten, die in die Induktionsphase aufgenommen wurden, eine offene Behandlung mit Adalimumab in der Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2.

In Woche 8 wurden 62 Patienten, die nach Partial-Mayo-Score (PMS, definiert als Abnahme um  $\geq 2$  Punkte und  $\geq 30\%$  gegenüber Baseline) ein klinisches Ansprechen aufwiesen, im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten eine doppelblinde Erhaltungstherapie mit Adalimumab in einer Dosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich oder jede zweite Woche. Vor der Änderung des Studiendesigns wurden 12 weitere Patienten, die nach PMS ein klinisches Ansprechen aufwiesen, randomisiert und erhielten Placebo, wurden aber nicht in die konfirmatorische Auswertung zur Wirksamkeit einbezogen.

Ein Krankheitsschub wurde definiert als Zunahme des PMS um mindestens 3 Punkte (bei Patienten mit einem PMS von 0–2 in Woche 8), mindestens 2 Punkte (bei Patienten mit einem PMS von 3–4 in Woche 8) oder mindestens 1 Punkt (bei Patienten mit einem PMS von 5–6 in Woche 8).

Patienten, die in oder nach Woche 12 die Kriterien für einen Krankheitsschub erfüllten, wurden randomisiert und erhielten entweder eine erneute Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) oder eine Dosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) und führten anschließend die Behandlung in ihrer jeweiligen Erhaltungsdosis fort.

#### *Ergebnisse zur Wirksamkeit*

Die kopräären Endpunkte der Studie waren die klinische Remission nach PMS (definiert als PMS  $\leq 2$  und kein einzelner Subscore  $> 1$ ) in Woche 8 und die klinische Remission nach vollständigem Mayo-Score (Full Mayo Score, FMS, definiert als Mayo-Score von  $\leq 2$  und kein einzelner Subscore  $> 1$ ) in Woche 52 bei Patienten, die in Woche 8 ein klinisches Ansprechen nach PMS erreichten. Die

Raten der klinischen Remission nach PMS in Woche 8 für Patienten in jedem der Behandlungssarme mit doppelblinder Adalimumab-Induktionstherapie sind in Tabelle 26 dargestellt.

**Tabelle 26**  
**Klinische Remission nach PMS in Woche 8**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup> maximal 160 mg in Woche 0/ Placebo in Woche 1 N = 30</b>	<b>Adalimumab<sup>b, c</sup> maximal 160 mg in Woche 0 und Woche 1 N = 47</b>
<b>Klinische Remission</b>	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2

<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2

<sup>c</sup> Ohne Patienten unter offener Adalimumab-Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2

Hinweis 1: Beide Behandlungssarme mit Induktionsphase erhielten 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und Woche 6.

Hinweis 2: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 8 wurden als Patienten gewertet, die den Endpunkt nicht erreichten.

In Woche 52 wurden bei den Patienten, die Adalimumab doppelblind in der Erhaltungsdosis von maximal 40 mg (0,6 mg/kg) jede zweite Woche bzw. maximal 40 mg (0,6 mg/kg) wöchentlich erhielten, die klinische Remission nach FMS bei Respondern in Woche 8, das klinische Ansprechen nach FMS (definiert als Abnahme des Mayo-Score um  $\geq 3$  Punkte und  $\geq 30\%$  gegenüber Baseline) bei Respondern in Woche 8, die Mukosaheilung (definiert als endoskopischer Mayo-Subscore von  $\leq 1$ ) bei Respondern in Woche 8, die klinische Remission nach FMS bei Patienten in Remission in Woche 8 sowie der Anteil der Studienteilnehmer in kortikosteroidfreier Remission nach FMS bei Respondern in Woche 8 beurteilt (Tabelle 27).

**Tabelle 27**  
**Ergebnisse zur Wirksamkeit in Woche 52**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup> maximal 40 mg jede zweite Woche N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>b</sup> maximal 40 mg wöchentlich N = 31</b>
Klinische Remission bei PMS-Respondern in Woche 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinisches Ansprechen bei PMS-Respondern in Woche 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Mukosaheilung bei PMS-Respondern in Woche 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinische Remission bei Patienten in PMS-Remission in Woche 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Kortikosteroidfreie Remission bei PMS-Respondern in Woche 8 <sup>c</sup>	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)

<sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche  
<sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich  
<sup>c</sup> Bei Patienten, die bei Baseline begleitend Kortikosteroide erhielten  
Hinweis: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 52 oder die randomisiert einer erneuten Induktionstherapie oder der Erhaltungstherapie zugeteilt wurden, wurden hinsichtlich der Endpunkte in Woche 52 als Non-Responder gewertet.

Weitere explorative Wirksamkeitsendpunkte umfassten das klinische Ansprechen nach Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) (definiert als Abnahme des PUCAI um  $\geq 20$  Punkte gegenüber Baseline) und die klinische Remission nach PUCAI (definiert als PUCAI < 10) in Woche 8 und Woche 52 (Tabelle 28).

**Tabelle 28**  
**Ergebnisse zu den explorativen Endpunkten nach PUCAI**

	<b>Woche 8</b>	
	<b>Adalimumab<sup>a</sup> maximal 160 mg in Woche 0/ Placebo in Woche 1 N = 30</b>	<b>Adalimumab<sup>b,c</sup> maximal of 160 mg in Woche 0 und Woche 1 N = 47</b>
Klinische Remission nach PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinisches Ansprechen nach PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	<b>Woche 52</b>	
	<b>Adalimumab<sup>d</sup> maximal 40 mg jede zweite Woche N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>e</sup> maximal 40 mg wöchentlich N = 31</b>
Klinische Remission nach PUCAI bei PMS-Respondern in Woche 8	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinisches Ansprechen nach PUCAI bei PMS-Respondern in Woche 8	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2

<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2

<sup>c</sup> Ohne Patienten unter offener Adalimumab-Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2

<sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche

<sup>e</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich

Hinweis 1: Beide Behandlungsarme mit Induktionsphase erhielten 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und Woche 6.

Hinweis 2: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 8 wurden als Patienten gewertet, die die Endpunkte nicht erreichten.

Hinweis 3: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 52 oder die randomisiert einer erneuten Induktionstherapie oder der Erhaltungstherapie zugewiesen wurden, wurden hinsichtlich der Endpunkte in Woche 52 als Non-Responder gewertet.

Von den mit Adalimumab behandelten Patienten, die während der Erhaltungsphase eine erneute Induktionstherapie erhielten, erreichten 2 von 6 (33 %) in Woche 52 ein klinisches Ansprechen nach FMS.

#### *Lebensqualität*

In den mit Adalimumab behandelten Behandlungsarmen wurden bei den Scores zu IMPACT-III und WPAI (Work Productivity and Activity Impairment) der betreuenden Personen klinisch bedeutsame Verbesserungen gegenüber Baseline beobachtet. Klinisch bedeutsame Zunahmen (Verbesserungen) der Wachstumsgeschwindigkeit (Körperlänge) gegenüber Baseline wurden in den Behandlungsarmen beobachtet, die Adalimumab erhielten, und klinisch bedeutsame Zunahmen (Verbesserungen) des Body-Mass-Index gegenüber Baseline wurden bei Studienteilnehmern unter der hohen Erhaltungsdosis von maximal 40 mg (0,6 mg/kg) wöchentlich beobachtet.

#### *Uveitis bei Kindern und Jugendlichen*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer randomisierten, doppelmaskierten, kontrollierten Studie mit 90 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit aktiver JIA-

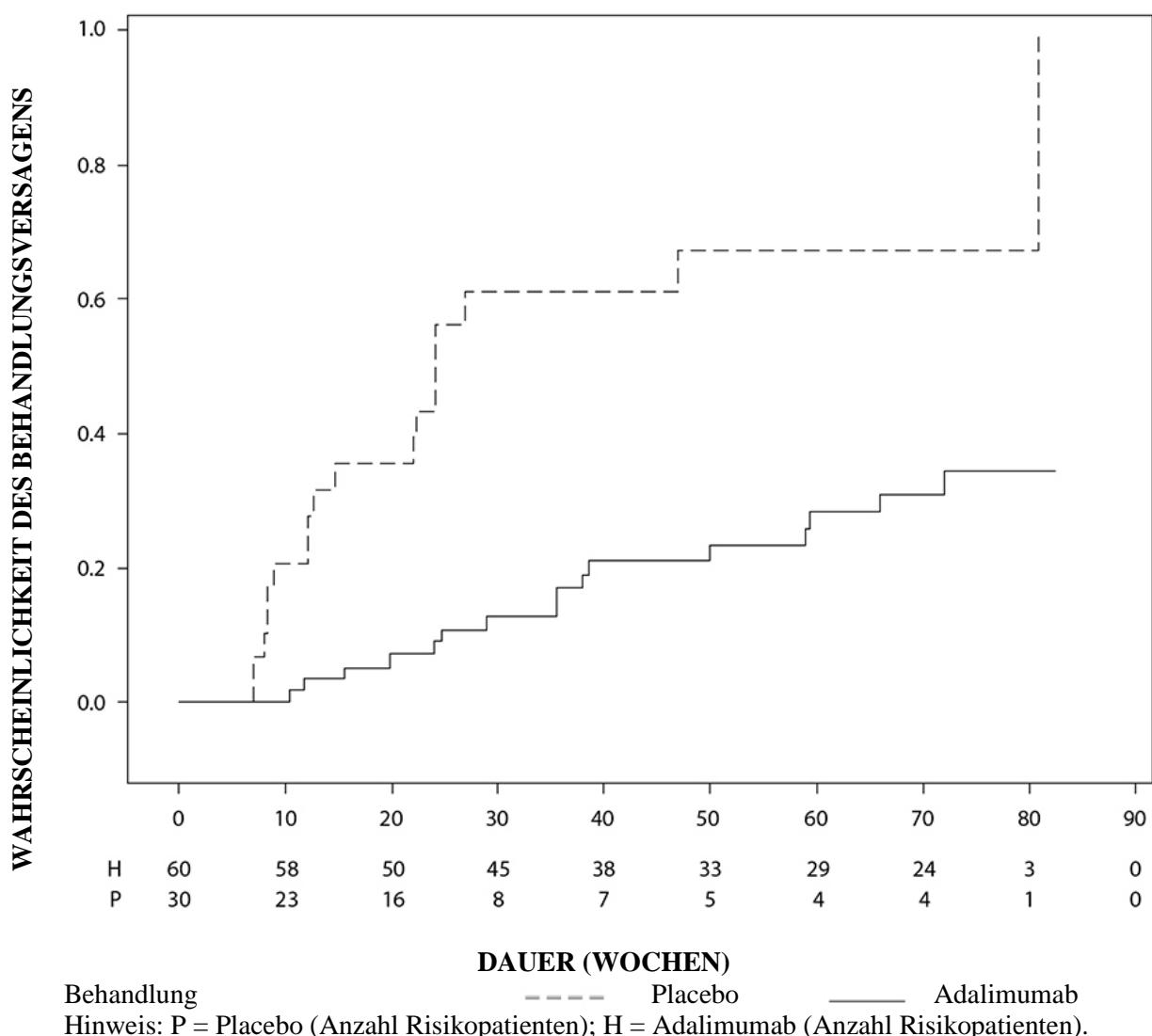
assozierter nicht infektiöser Uveitis anterior untersucht, die mindestens 12 Wochen lang nicht auf die Behandlung mit Methotrexat angesprochen hatten. Die Patienten erhielten alle zwei Wochen entweder Placebo oder 20 mg Adalimumab (sofern < 30 kg) oder 40 mg Adalimumab (sofern  $\geq 30$  kg) jeweils in Kombination mit ihrer Ausgangsdosis Methotrexat.

Der primäre Endpunkt war die „Dauer bis zum Behandlungsversagen“. Das Behandlungsversagen wurde definiert durch eine Verschlechterung oder eine gleichbleibende Nichtverbesserung der Augenentzündung, eine teilweise Verbesserung mit Entstehung von anhaltenden Augenbegleiterkrankungen oder eine Verschlechterung von Augenbegleiterkrankungen, eine nicht erlaubte Verwendung von Begleitmedikationen oder eine Unterbrechung der Behandlung für einen längeren Zeitraum.

#### Klinisches Ansprechen

Adalimumab verzögerte signifikant die Zeit bis zum Behandlungsversagen im Vergleich zu Placebo (siehe Abbildung 2,  $P < 0,0001$  beim *Log-Rank-Test*). Die mittlere Zeit bis zum Behandlungsversagen lag bei 24,1 Wochen für Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, während die mittlere Zeit für das Behandlungsversagen für mit Adalimumab behandelte Patienten nicht abschätzbar war, da weniger als die Hälfte dieser Patienten ein Behandlungsversagen erfahren haben. Adalimumab verminderte signifikant das Risiko eines Behandlungsversagens um 75 % im Vergleich zu Placebo, wie die *Hazard Ratio* ( $HR = 0,25$  [95 % CI: 0,12; 0,49]) zeigt.

**Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Behandlungsversagen in der pädiatrischen Uveitis-Studie**



## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption und Verteilung

Nach subkutaner Verabreichung von 24 mg/m<sup>2</sup> (maximal 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), die zwischen 4 und 17 Jahre alt waren, betragen die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie  $5,6 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$  (102 % CV) und  $10,9 \pm 5,2 \mu\text{g/ml}$  (47,7 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat (die Messwerte wurden von Woche 20 bis 48 erhoben).

Bei Patienten mit polyartikulärer JIA, die 2 bis < 4 Jahre alt oder 4 Jahre alt und älter waren und die < 15 kg wogen und eine Dosis von 24 mg Adalimumab/m<sup>2</sup> erhielten, betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie  $6,0 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$  (101 % CV) und  $7,9 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$  (71,2 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat.

Nach subkutaner Verabreichung von 24 mg/m<sup>2</sup> (maximal 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit Enthesitis-assozierter Arthritis, die 6 bis 17 Jahre alt waren, betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie  $8,8 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$  und  $11,8 \pm 4,3 \mu\text{g/ml}$  bei Kombinationstherapie mit Methotrexat (die Messwerte wurden in Woche 24 erhoben).

Nachdem pädiatrische Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis jede zweite Woche 0,8 mg Adalimumab/kg (maximal 40 mg) subkutan erhielten, betragen die mittleren ( $\pm SD$ ) Serumalkonzentrationen von Adalimumab ungefähr  $7,4 \pm 5,8 \mu\text{g/ml}$  (79 % CV).

Die Adalimumab-Exposition bei jugendlichen HS-Patienten wurde anhand von pharmakokinetischen Populationsmodellen und von Simulationen auf Basis der indikationsübergreifenden Pharmakokinetik bei anderen pädiatrischen Patienten (Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, juvenile idiopathische Arthritis, Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen sowie Enthesitis-assoziierte Arthritis) bestimmt. Das empfohlene Dosierungsschema bei Jugendlichen mit HS ist 40 mg jede zweite Woche. Da die Körpergröße einen möglichen Einfluss auf die Aufnahme von Adalimumab hat, kann für Jugendliche mit einem höheren Körpergewicht und einem nicht ausreichenden Ansprechen auf Adalimumab die empfohlene Erwachsenendosierung von 40 mg wöchentlich von Nutzen sein.

Bei pädiatrischen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn war die offene Induktionsdosis von Adalimumab 160/80 mg oder 80/40 mg zu Woche 0 bzw. 2, abhängig vom Körpergewicht mit einem Schnitt bei 40 kg. Zu Woche 4 wurden die Patienten auf Basis ihres Körpergewichts 1:1 entweder zur Erhaltungstherapie mit der Standarddosis (40/20 mg jede zweite Woche) oder mit der niedrigen Dosis (20/10 mg jede zweite Woche) randomisiert. Die mittleren ( $\pm SD$ ) Serumalkonzentrationen von Adalimumab, die zu Woche 4 erreicht wurden, betragen für Patienten  $\geq 40$  kg (160/80 mg)  $15,7 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$  und für Patienten < 40 kg (80/40 mg)  $10,6 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ .

Für Patienten, die bei der randomisierten Therapie blieben, betragen zu Woche 52 die mittleren ( $\pm SD$ ) Serumalkonzentrationen von Adalimumab  $9,5 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$  für die Gruppe mit Standarddosis und  $3,5 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$  für die Gruppe mit der niedrigen Dosis. Die mittleren Talkonzentrationen blieben bei Patienten, die weiterhin jede zweite Woche eine Adalimumab-Behandlung erhielten, 52 Wochen lang erhalten. Für Patienten mit Dosisescalation (Verabreichung wöchentlich statt jede zweite Woche) betragen die mittleren ( $\pm SD$ ) Serumalkonzentrationen von Adalimumab zu Woche 52  $15,3 \pm 11,4 \mu\text{g/ml}$  (40/20 mg, wöchentlich) bzw.  $6,7 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$  (20/10 mg, wöchentlich).

Die Adalimumab-Exposition bei pädiatrischen Uveitis-Patienten wurde anhand von pharmakokinetischen Populationsmodellen und von Simulationen auf Basis der indikationsübergreifenden Pharmakokinetik bei anderen pädiatrischen Patienten (Psoriasis bei Kindern

und Jugendlichen, juvenile idiopathische Arthritis, Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen sowie Enthesitis-assoziierte Arthritis) bestimmt. Es gibt keine klinischen Expositionssdaten für die Verwendung einer Induktionsdosis bei Kindern < 6 Jahren. Die prognostizierten Expositionen weisen darauf hin, dass in der Abwesenheit von Methotrexat eine Induktionsdosis zu einem anfänglichen Anstieg der systemischen Exposition führen könnte.

#### Dosis-Wirkungsbeziehung in der pädiatrischen Population

Auf Basis klinischer Studiendaten von Patienten mit JIA (pJIA und EAA) wurde eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen den Plasmakonzentrationen und dem PedACR-50-Ansprechen bestimmt. Die Adalimumab-Plasmakonzentration, die offenbar zur mittleren maximalen Wahrscheinlichkeit eines PedACR-50-Ansprechens (EC50) führt, lag bei 3 µg/ml (95 % CI: 1 - 6 µg/ml).

Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen der Adalimumab-Konzentration und der Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis wurden für den PASI75 bzw. die PGA-Scores „klares Hautbild“ oder „nahezu klares Hautbild“ festgelegt. Die Häufigkeiten des PASI75 und der PGA-Scores „klares Hautbild“ oder „nahezu klares Hautbild“ nahmen mit zunehmender Adalimumab-Konzentration zu, beide mit einer offensichtlich vergleichbaren EC50 von etwa 4,5 µg/ml (95 % CI 0,4 – 47,6 beziehungsweise 1,9 – 10,5).

#### Erwachsene

Nach subkutaner Gabe einer Einzeldosis von 40 mg waren die Resorption und Verteilung von Adalimumab langsam. Die maximalen Serumkonzentrationen wurden ungefähr 5 Tage nach Verabreichung erreicht. Die auf Grundlage von drei Studien geschätzte, durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit von Adalimumab betrug nach Gabe einer einzelnen subkutanen Dosis von 40 mg 64 %. Nach intravenösen Einzeldosen von 0,25 bis 10 mg/kg waren die Konzentrationen proportional zur Dosis. Bei Dosen von 0,5 mg/kg (~ 40 mg) lag die *Clearance* zwischen 11 und 15 ml/h, das Verteilungsvolumen ( $V_{ss}$ ) betrug 5 bis 6 Liter, und die mittlere terminale Halbwertszeit lag bei ungefähr zwei Wochen. Die Adalimumab-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit mehrerer Patienten mit rheumatoider Arthritis lagen zwischen 31 % und 96 % der Serumkonzentrationen.

Nach subkutaner Verabreichung von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche an erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) betrugen die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen ca. 5 µg/ml (ohne gleichzeitige Gabe von Methotrexat) bzw. 8 – 9 µg/ml (in Kombination mit Methotrexat). Im *Steady State* erhöhten sich die Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumsiegel nach subkutaner Verabreichung von 20, 40 und 80 mg entweder jede zweite oder jede Woche ungefähr proportional zur Dosis.

Bei erwachsenen Psoriasispatienten betrug unter der Monotherapie mit 40 mg Adalimumab jede zweite Woche die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration 5 µg/ml.

Bei erwachsenen Patienten mit Hidradenitis suppurativa wurden bei einer Dosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 80 mg Adalimumab in Woche 2, Serumtalkonzentrationen für Adalimumab von etwa 7 bis 8 µg/ml in Woche 2 und Woche 4 erreicht. Die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen in Woche 12 bis Woche 36 betragen unter der Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich etwa 8 bis 10 µg/ml.

Bei Patienten mit Morbus Crohn wurde mit der Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 40 mg Adalimumab in Woche 2 eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca. 5,5 µg/ml während der Einleitungstherapie erreicht. Mit einer Induktionsdosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 wurde eine Talkonzentration im Serum von ca. 12 µg/ml während der Induktionsphase erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca. 7 µg/ml bei Patienten mit Morbus Crohn, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen erhielten.

Nach subkutaner Verabreichung einer körpergewichtsbasierten Dosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa betrug die mittlere Steady-State-Talkonzentration des Adalimumab-Serumspiegels in Woche 52  $5,01 \pm 3,28$  µg/ml. Bei Patienten, die 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich erhielten, betrug die mittlere ( $\pm$ SD) Steady-State-Talkonzentration des Adalimumab-Serumspiegels in Woche 52  $15,7 \pm 5,60$  µg/ml.

Bei erwachsenen Patienten mit Uveitis wurde mit einer Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen ab Woche 1, eine mittlere *Steady-State*-Konzentration von ca. 8 bis 10 µg/ml erreicht.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Modelle und Simulationen sagten für Patienten, die mit 80 mg jede zweite Woche behandelt wurden, eine vergleichbare Adalimumab-Exposition und Wirksamkeit voraus wie bei Patienten, die mit 40 mg jede Woche behandelt wurden (eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), Hidradenitis suppurativa (HS), Colitis ulcerosa (CU), Morbus Crohn (MC) oder Psoriasis (Pso), jugendliche Patienten mit HS sowie pädiatrische Patienten mit MC und CU  $\geq 40$  kg).

### Elimination

Pharmakokinetische Analysen anhand des Datenbestandes von über 1.300 RA-Patienten ergaben eine Tendenz zu einer höheren scheinbaren Adalimumab-*Clearance* bei steigendem Körpergewicht. Nach Korrektur hinsichtlich der Gewichtsunterschiede schien der Einfluss von Geschlecht und Alter auf die Adalimumab-*Clearance* gering zu sein. Die Serumkonzentrationen an freiem, nicht an Anti-Adalimumab-Antikörper (AAA) gebundenem Adalimumab waren niedriger bei Patienten mit messbaren AAA.

### Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Adalimumab wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht untersucht.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf Studien zur Einzeldosistoxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Eine Studie zur Toxizität der embryofetalen/perinatalen Entwicklung wurde bei Cynomolgus-Affen mit 0,30 und 100 mg/kg (9 – 17 Affen/Gruppe) durchgeführt. Es gab keine Hinweise auf eine Schädigung der Feten durch Adalimumab. Weder Kanzerogenitätsstudien noch eine Standardstudie zur Fertilität und Postnataltoxizität wurden mit Adalimumab durchgeführt, da entsprechende Modelle für einen Antikörper mit begrenzter Kreuzreakтивität mit Nagetier-TNF nicht vorhanden sind und die Bildung neutralisierender Antikörper bei Nagetieren fehlt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumcitrat  
Citronensäure-Monohydrat  
Histidin  
Histidinhydrochlorid-Monohydrat  
Sorbitol  
Polysorbat 20  
Wasser für Injektionszwecke

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Imraldi 40 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche (Glasart I) zum einmaligen Gebrauch, ausgestattet mit Gummistopfen, Aluminiumbördelkappe und Flip-off-Kappe.

1 Packung mit 2 Faltschachteln; jede enthält:

1 Durchstechflasche (0,8 ml sterile Lösung), 1 leere sterile Injektionsspritze, 1 Nadel, 1 Adapter für die Durchstechflasche und 2 Alkoholtupfer.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1216/009

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. August 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. April 2022

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Imraldi 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Imraldi 40 mg Injektionslösung im Fertigpen

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### Imraldi 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Einzeldosis-Fertigspritze mit 0,4 ml enthält 40 mg Adalimumab.

### Imraldi 40 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Einzeldosis-Fertigpen mit 0,4 ml enthält 40 mg Adalimumab.

Adalimumab ist ein rekombinanter humarer monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters hergestellt wird.

### Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält keine sonstigen Bestandteile mit bekannter Wirkung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung (Injektion).

Klare bis opaleszierende, farblose bis blassbraune Lösung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

#### Rheumatoide Arthritis

Imraldi ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur

- Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich Methotrexat, angesprochen haben.
- Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.

Imraldi kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden.

Adalimumab reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

## Juvenile idiopathische Arthritis

### *Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis*

Imraldi ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Imraldi kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden (zur Wirksamkeit bei der Monotherapie siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Adalimumab nicht untersucht.

### *Enthesitis-assoziierte Arthritis*

Imraldi ist zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten indiziert, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben (siehe Abschnitt 5.1).

## Axiale Spondyloarthritis

### *Ankylosierende Spondylitis (AS)*

Imraldi ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben.

### *Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS*

Imraldi ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt.

## Psoriasis-Arthritis

Imraldi ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben.

Adalimumab reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung (siehe Abschnitt 5.1) und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

## Psoriasis

Imraldi ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.

## Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Imraldi ist indiziert zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 4 Jahren, die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind.

### Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Imraldi ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Hidradenitis suppurativa (HS) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

### Morbus Crohn

Imraldi ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

### Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Imraldi ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie und einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

### Colitis ulcerosa

Imraldi ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

### Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

Imraldi wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroiden und/oder 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

### Uveitis

Imraldi ist indiziert zur Behandlung der nicht infektiösen Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf Kortikosteroide angesprochen haben, eine Kortikosteroid sparende Behandlung benötigen oder für die eine Behandlung mit Kortikosteroiden nicht geeignet ist.

### Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Imraldi ist indiziert zur Behandlung der chronischen nicht infektiösen Uveitis anterior bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder für die eine konventionelle Therapie nicht geeignet ist.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit Imraldi sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krankheitszuständen, für die Imraldi indiziert ist, eingeleitet und überwacht werden. Augenärzten wird angeraten, vor der Einleitung einer Imraldi-Therapie einen entsprechenden Spezialisten zurate zu

ziehen (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, die mit Imraldi behandelt werden, sollte der Patientenpass ausgehändigt werden.

Nach einer entsprechenden Einweisung in die Injektionstechnik können Patienten Imraldi selbst injizieren, falls ihr Arzt dies für angemessen hält und medizinische Nachuntersuchungen nach Bedarf erfolgen.

Während der Behandlung mit Imraldi sollten andere Begleittherapien (z. B. Glukokortikoide und/oder Immunsuppressiva) optimiert werden.

### Dosierung

#### *Rheumatoide Arthritis*

Bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis beträgt die empfohlene Dosis von Imraldi 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird. Die Anwendung von Methotrexat sollte während der Behandlung mit Imraldi fortgesetzt werden.

Die Gabe von Glukokortikoiden, Salizylaten, nicht steroidalen Antiphlogistika (NSAR) oder Analgetika kann während der Behandlung mit Imraldi fortgesetzt werden. Beziiglich der Kombination mit anderen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika als Methotrexat siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Einige der Patienten, die ausschließlich mit Adalimumab behandelt werden und nur unzureichend auf Imraldi 40 mg jede zweite Woche ansprechen, könnten von einer Erhöhung der Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals überdacht werden.

### Dosisunterbrechung

Eine Dosisunterbrechung kann erforderlich sein, z. B. vor einer Operation oder beim Auftreten einer schweren Infektion.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass nach einer Unterbrechung von 70 Tagen oder länger die Wiederaufnahme der Adalimumab-Therapie zu der gleichen Größenordnung des klinischen Ansprechens und einem ähnlichen Sicherheitsprofil wie vor der Dosisunterbrechung führte.

#### *Ankylosierende Spondylitis, axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS und Psoriasis-Arthritis*

Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS oder bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis beträgt die empfohlene Dosis von Imraldi 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals überdacht werden.

### *Psoriasis*

Die empfohlene Dosierung von Imraldi für erwachsene Patienten mit Psoriasis beträgt 80 mg Adalimumab, subkutan als Induktionsdosis verabreicht, gefolgt von 40 mg Adalimumab subkutan jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis.

Bei Patienten, die 16 Wochen lang nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte eine Weiterbehandlung sorgfältig geprüft werden.

Nach 16 Wochen kann bei Patienten, die unzureichend auf Imraldi 40 mg jede zweite Woche ansprechen, eine Erhöhung der Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche von Nutzen sein. Bei Patienten, die auch nach Erhöhung der Dosis unzureichend ansprechen, sollten Nutzen und Risiko einer fortgesetzten Behandlung mit 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche abgewogen werden (siehe Abschnitt 5.1). Bei Erreichen eines ausreichenden Ansprechens mit 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche, kann die Dosis anschließend auf 40 mg jede zweite Woche reduziert werden.

#### *Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)*

Die empfohlene Dosis von Imraldi für erwachsene Patienten mit Hidradenitis suppurativa (HS) beträgt anfänglich 160 mg an Tag 1 (verabreicht als vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg zwei Wochen später an Tag 15 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages). Zwei Wochen später (Tag 29) wird die Behandlung mit einer Dosis von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages) fortgesetzt. Falls notwendig, kann eine Antibiotikatherapie während der Behandlung mit Imraldi weitergeführt werden. Es wird empfohlen, dass die Patienten während der Behandlung mit Imraldi täglich eine topische antiseptische Waschlösung an ihren HS-Läsionen anwenden.

Eine Fortsetzung der Therapie länger als 12 Wochen sollte sorgfältig abgewogen werden bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne keine Verbesserung zeigen.

Sollte die Behandlung unterbrochen werden, kann die Behandlung mit Imraldi 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung sollten regelmäßig beurteilt werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Morbus Crohn*

Die empfohlene Induktionsdosis für Imraldi beträgt bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem Morbus Crohn 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann die Dosis auf 160 mg in Woche 0 (verabreicht als vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) gefolgt von 80 mg in Woche 2 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages) erhöht werden, allerdings sollte beachtet werden, dass dies das Risiko für unerwünschte Ereignisse während der Therapieeinleitung erhöht.

Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche. Wenn Imraldi abgesetzt wurde, kann es erneut verabreicht werden, wenn die Anzeichen und Symptome der Erkrankung wieder auftreten. Zu einer erneuten Verabreichung nach mehr als 8 Wochen seit der letzten Dosis liegen nur wenige Erfahrungen vor.

Während der Erhaltungstherapie können Glukokortikoide gemäß den klinischen Empfehlungen ausgeschlichen werden.

Patienten, bei denen Behandlung mit Imraldi 40 mg jede zweite Woche ein Wirkverlust auftritt, können von einer Erhöhung der Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren.

Einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, können von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine weitere Behandlung von

Patienten, die in diesem Zeitraum nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte sorgfältig abgewogen werden.

#### *Colitis ulcerosa*

Die empfohlene Induktionsdosis für Imraldi beträgt bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa 160 mg in Woche 0 (verabreicht als vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) und 80 mg in Woche 2 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages). Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche.

Während der Erhaltungstherapie können Glukokortikoide gemäß den klinischen Empfehlungen ausgeschlichen werden.

Patienten, bei deren Behandlung mit Imraldi 40 mg jede zweite Woche ein Wirkverlust auftritt, können von einer Erhöhung der Dosis auf 40 mg Imraldi jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren.

Die vorhandenen Daten legen nahe, dass ein klinisches Ansprechen gewöhnlich innerhalb von 2 bis 8 Behandlungswochen erreicht wird. Bei Patienten, die in dieser Zeit nicht ansprechen, sollte die Behandlung mit Imraldi nicht fortgesetzt werden.

#### *Uveitis*

Die empfohlene Dosierung von Imraldi für erwachsene Patienten mit Uveitis beträgt 80 mg als Induktionsdosis, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Einleitung von Imraldi als Monotherapie vor. Die Behandlung mit Imraldi kann in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder anderen nicht biologischen Immunsuppressiva eingeleitet werden. Eine begleitende Anwendung von Kortikosteroiden kann gemäß gängiger klinischer Praxis ab zwei Wochen nach der Einleitung der Behandlung mit Imraldi ausgeschlichen werden.

Es wird empfohlen, Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung jährlich zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.1).

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

##### *Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen*

Adalimumab wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Eine Dosisempfehlung kann nicht gegeben werden.

##### *Kinder und Jugendliche*

Imraldi Fertigspritze und Fertigpen stehen nur als 40 mg-Dosis zur Verfügung. Es ist daher nicht möglich, Imraldi Fertigspritze und Fertigpen bei Kindern und Jugendlichen anzuwenden, die weniger als eine volle 40 mg-Dosis benötigen. Ist eine andere Dosis erforderlich, sind andere Darreichungsformen, die eine solche Dosierung ermöglichen, anzuwenden.

##### *Juvenile idiopathische Arthritis*

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ab einem Alter von 2 Jahren

Die empfohlene Dosis von Imraldi wird für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis ab einem Alter von 2 Jahren anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 1). Imraldi wird jede zweite Woche subkutan injiziert.

**Tabelle 1**  
**Imraldi-Dosis für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis**

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
10 kg bis < 30 kg	20 mg jede zweite Woche
≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche

Ein klinisches Ansprechen wird üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals sorgfältig überdacht werden.

Es gibt in diesem Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von Adalimumab bei Kindern unter 2 Jahren.

#### Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die empfohlene Dosis von Imraldi für Patienten mit Enthesitis-assozierter Arthritis ab einem Alter von 6 Jahren wird anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 2). Imraldi wird jede zweite Woche subkutan injiziert.

**Tabelle 2**  
**Imraldi-Dosis für Patienten mit Enthesitis-assozierter Arthritis**

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
15 kg bis < 30 kg	20 mg jede zweite Woche
≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche

Adalimumab wurde bei Patienten mit Enthesitis-assozierter Arthritis, die jünger als 6 Jahre sind, nicht untersucht.

#### Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene Imraldi-Dosis wird für Patienten mit Plaque-Psoriasis im Alter von 4 bis 17 Jahren anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 3). Imraldi wird subkutan injiziert.

**Tabelle 3**  
**Imraldi-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis**

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
15 kg bis < 30 kg	Anfangsdosis von 20 mg, gefolgt von einer Dosis von 20 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis
≥ 30 kg	Anfangsdosis von 40 mg, gefolgt von einer Dosis von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis

Die Fortsetzung der Therapie länger als 16 Wochen sollte bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne nicht ansprechen, sorgfältig abgewogen werden.

Wenn die Wiederaufnahme der Therapie mit Imraldi angezeigt ist, sollte bezüglich Dosis und Behandlungsdauer die oben beschriebene Anleitung befolgt werden.

Die Sicherheit von Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis wurde für durchschnittlich 13 Monate beurteilt.

Es gibt in diesem Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von Adalimumab bei Kindern unter 4 Jahren.

*Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Kindern und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 30 kg)*

Es gibt keine klinischen Studien mit Adalimumab bei jugendlichen Patienten mit Hidradenitis suppurativa (HS). Die Dosierung von Adalimumab bei diesen Patienten wurde in pharmakokinetischen Modellen und Simulationen bestimmt (siehe Abschnitt 5.2).

Die empfohlene Dosis von Imraldi beträgt 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg jede zweite Woche ab Woche 1 als subkutane Injektion.

Bei jugendlichen Patienten, die unzureichend auf 40 mg Imraldi jede zweite Woche ansprechen, kann eine Erhöhung der Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erwogen werden.

Falls notwendig, kann eine Antibiotikatherapie während der Behandlung mit Imraldi weitergeführt werden. Es wird empfohlen, dass die Patienten während der Behandlung mit Imraldi täglich eine topische antiseptische Waschlösung an ihren HS-Läsionen anwenden.

Eine Fortsetzung der Therapie länger als 12 Wochen sollte sorgfältig abgewogen werden bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne keine Verbesserung zeigen.

Sollte die Behandlung unterbrochen werden, kann die Behandlung mit Imraldi 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Nutzen und Risiko einer fortgesetzten Langzeitbehandlung sollten regelmäßig beurteilt werden (siehe Daten zu Erwachsenen in Abschnitt 5.1).

Es gibt in diesem Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von Adalimumab bei Kindern unter 12 Jahren.

*Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen*

Die empfohlene Dosis von Imraldi für Patienten mit Morbus Crohn im Alter von 6 bis 17 Jahren wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 4). Imraldi wird subkutan injiziert.

**Tabelle 4**  
**Imraldi-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Morbus Crohn**

Gewicht des Patienten	Anfangsdosis	Erhaltungsdosis, beginnend in Woche 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2</li> </ul> <p>In Fällen, in denen ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich ist, kann – unter Berücksichtigung, dass bei einer höheren Induktionsdosis auch das Risiko für Nebenwirkungen höher sein kann – folgende Dosis angewandt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2</li> </ul>	20 mg jede zweite Woche
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2</li> </ul> <p>In Fällen, in denen ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich ist, kann – unter Berücksichtigung, dass bei einer höheren Induktionsdosis auch das Risiko für Nebenwirkungen höher sein kann – folgende Dosis angewandt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2</li> </ul>	40 mg jede zweite Woche

Patienten, die unzureichend ansprechen, können unter Umständen von einer Erhöhung der Dosis profitieren:

- < 40 kg: 20 mg jede Woche
- ≥ 40 kg: 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche

Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der bis Woche 12 nicht angesprochen hat, nochmals sorgfältig überdacht werden.

Es gibt in diesem Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von Adalimumab bei Kindern unter 6 Jahren.

#### *Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen*

Die empfohlene Dosis von Imraldi für Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit Colitis ulcerosa wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 5). Imraldi wird subkutan injiziert.

**Tabelle 5. Imraldi-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Colitis ulcerosa**

Gewicht des Patienten	Anfangsdosis	Erhaltungsdosis, beginnend in Woche 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg in Woche 0 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages) und</li> <li>• 40 mg in Woche 2 (verabreicht als eine Injektion von 40 mg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg jede zweite Woche</li> </ul>
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg in Woche 0 (verabreicht als vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) und</li> <li>• 80 mg in Woche 2 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg jede zweite Woche</li> </ul>

\* Kinder, die 18 Jahre alt werden, während sie mit Imraldi behandelt werden, sollten die jeweils verordnete Erhaltungsdosis beibehalten.

Die Fortsetzung der Therapie länger als 8 Wochen sollte bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne keine Anzeichen eines Ansprechens aufweisen, sorgfältig abgewogen werden.

Es gibt in dieser Indikation keinen relevanten Nutzen von Imraldi bei Kindern, die jünger als 6 Jahre sind.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Imraldi auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

#### *Psoriasis-Arthritis und axiale Spondyloarthritis, einschließlich ankylosierender Spondylitis*

Es gibt in den Anwendungsgebieten ankylosierende Spondylitis und Psoriasis-Arthritis keinen relevanten Nutzen von Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen.

#### *Uveitis bei Kindern und Jugendlichen*

Die empfohlene Dosis von Imraldi bei Kindern und Jugendlichen mit Uveitis ab einem Alter von 2 Jahren wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 6). Imraldi wird subkutan injiziert.

Es gibt keine Erfahrungen für die Behandlung der Uveitis bei Kindern und Jugendlichen mit Adalimumab ohne die gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat.

**Tabelle 6  
Imraldi-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Uveitis**

Gewicht des Patienten	Dosierungsschema
< 30 kg	20 mg jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat
≥ 30 kg	40 mg jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat

Wenn mit der Imraldi-Therapie begonnen wird, kann eine Woche vor Beginn der Erhaltungstherapie eine Induktionsdosis von 40 mg bei Patienten < 30 kg bzw. 80 mg bei Patienten ≥ 30 kg verabreicht werden. Zur Anwendung einer Adalimumab-Induktionsdosis bei Kindern < 6 Jahren sind keine klinischen Daten vorhanden (siehe Abschnitt 5.2).

Für diese Indikation gibt es bei Kindern, die jünger als 2 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Adalimumab.

Es wird empfohlen, Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung jährlich zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.1).

#### Art der Anwendung

Imraldi wird mittels subkutaner Injektion verabreicht. Die vollständige Anweisung für die Anwendung findet sich in der Packungsbeilage.

Um eine volle Dosis von 40 mg anzuwenden, stehen den Patienten eine 40 mg-Fertigspritze und ein 40 mg-Fertigpen zur Verfügung.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV) (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

##### Infektionen

Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, sind für schwere Infektionen empfänglicher. Eine beeinträchtigte Lungenfunktion kann das Risiko für die Entwicklung von Infektionen erhöhen. Patienten müssen daher im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, während und nach der Behandlung mit Imraldi engmaschig überwacht werden. Da die Elimination von Adalimumab bis zu vier Monate dauern kann, sollte die Überwachung während dieses Zeitraums fortgesetzt werden.

Eine Behandlung mit Imraldi sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, erst eingeleitet werden, wenn die Infektionen unter Kontrolle sind. Bei Patienten, die Tuberkulose ausgesetzt waren und bei Patienten, die in Hochrisikogebiete von Tuberkulose oder von endemischen Mykosen wie z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose gereist sind, müssen vor Beginn der Therapie Risiko und Vorteile einer Behandlung mit Imraldi sorgfältig überdacht werden (siehe *Andere opportunistische Infektionen*).

Patienten, bei denen sich unter Behandlung mit Imraldi eine neue Infektion entwickelt, sollten engmaschig beobachtet werden und sich einer vollständigen diagnostischen Beurteilung unterziehen. Tritt bei einem Patienten eine schwere Infektion oder Sepsis neu auf, sollte Imraldi so lange abgesetzt werden und eine geeignete antibakterielle oder antimykotische Therapie eingeleitet werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist. Der behandelnde Arzt sollte die Anwendung von Imraldi bei Patienten mit anamnestisch bekannten rezidivierenden Infektionen sowie mit Grunderkrankungen und Begleitmedikationen, die das Entstehen von Infektionen begünstigen, darunter auch die gleichzeitige medikamentöse Behandlung mit Immunsuppressiva, mit Vorsicht abwägen.

## *Schwere Infektionen*

Schwere Infektionen einschließlich Sepsis aufgrund von bakteriellen, mykobakteriellen, invasiven Pilz-, Parasiten-, viralen oder anderen opportunistischen Infektionen, wie z. B. Listeriose, Legionellose und Pneumocystisinfektion, sind im Zusammenhang mit Adalimumab beschrieben worden.

Andere schwere Infektionen in klinischen Studien schließen Pneumonie, Pyelonephritis, septische Arthritis und Septikämie ein. Über Hospitalisierung oder Todesfälle in Verbindung mit Infektionen wurde berichtet.

## *Tuberkulose*

Es gab Berichte von Tuberkulose, einschließlich Reaktivierung und Tuberkuloseneuerkrankungen, bei Patienten, die Adalimumab erhielten. Die Berichte umfassten pulmonale und extrapulmonale (d. h. disseminierte) Tuberkulosefälle.

Vor Beginn der Behandlung mit Imraldi müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Zu dieser Untersuchung sollte eine eingehende medizinische Anamnese des Patienten gehören. Diese sollte eine persönliche Tuberkulosevorerkrankung, mögliche frühere Kontakte zu Personen mit aktiver Tuberkulose und eine frühere bzw. derzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva abklären. Geeignete Screeningtests (d. h. Tuberkulin Hauttest und Röntgen-Thoraxaufnahme) sollten bei allen Patienten durchgeführt werden (nationale Empfehlungen sollten befolgt werden). Es wird empfohlen, die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests auf dem Patientenpass zu dokumentieren. Verschreibende Ärzte werden an das Risiko der falsch negativen Ergebnisse des Tuberkulin Hauttests, insbesondere bei schwer erkrankten oder immunsupprimierten Patienten, erinnert.

Wird eine aktive Tuberkulose diagnostiziert, darf die Behandlung mit Imraldi nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

In allen nachstehend beschriebenen Situationen sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Imraldi-Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Bei Verdacht auf latente Tuberkulose sollte ein in der Tuberkulosebehandlung erfahrener Arzt aufgesucht werden.

Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss vor der ersten Gabe von Imraldi eine geeignete Tuberkuloseprophylaxe entsprechend den nationalen Empfehlungen begonnen werden.

Eine Tuberkuloseprophylaxe vor Beginn der Behandlung mit Imraldi sollte ebenfalls bei Patienten erwogen werden, bei denen trotz negativem Tuberkulose test mehrere oder signifikante Risikofaktoren für Tuberkulose gegeben sind und bei Patienten mit anamnestisch bekannter latenter oder aktiver Tuberkulose, wenn unklar ist, ob eine adäquate Behandlung durchgeführt wurde.

Trotz Tuberkuloseprophylaxe sind Fälle von Tuberkulosereaktivierung bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, aufgetreten. Einige Patienten, die zuvor erfolgreich gegen aktive Tuberkulose behandelt worden waren, entwickelten unter der Behandlung mit Adalimumab erneut eine Tuberkulose.

Die Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, falls es während oder nach der Behandlung mit Imraldi zu klinischen Anzeichen/Symptomen kommt, die auf eine Tuberkuloseinfektion hinweisen (z. B. anhaltender Husten, Kräfteschwund/Gewichtsverlust, leicht erhöhte Körpertemperatur, Teilnahmslosigkeit).

## *Andere opportunistische Infektionen*

Opportunistische Infektionen, einschließlich invasiver Pilzinfektionen, wurden bei Patienten beobachtet, die Adalimumab erhielten. Diese Infektionen wurden nicht lückenlos bei Patienten erkannt, die TNF-Antagonisten anwendeten. Dies führte zu Verzögerungen bei der geeigneten Therapie, manchmal mit tödlichem Ausgang.

Bei Patienten, die Anzeichen oder Symptome wie z. B. Fieber, Unwohlsein, Gewichtsverlust, Schweißausbrüche, Husten, Atemnot und/oder Lungeninfiltrate oder eine andere schwere systemische Erkrankung mit oder ohne gleichzeitigem Schock entwickeln, ist eine invasive Pilzinfektion zu befürchten. Die Verabreichung von Imraldi muss sofort unterbrochen werden. Bei diesen Patienten sollten die Diagnose und die Einleitung einer empirischen Antimykotikatherapie mit einem Arzt abgesprochen werden, der in der Behandlung von Patienten mit invasiven Pilzinfektionen Erfahrung hat.

#### Hepatitis-B-Reaktivierung

Die Reaktivierung einer Hepatitis B trat bei Patienten auf, die einen TNF-Antagonisten, einschließlich Adalimumab, erhielten und chronische Träger dieses Virus waren (d. h. HBsAg-positiv). Einige Fälle nahmen einen tödlichen Ausgang. Patienten müssen vor Beginn der Therapie mit Imraldi auf eine HBV-Infektion untersucht werden. Patienten, die positiv auf eine Hepatitis-B-Infektion getestet wurden, sollten Rücksprache mit einem Arzt halten, der Fachkenntnisse zur Behandlung von Hepatitis B hat.

Träger von HBV, die eine Behandlung mit Imraldi benötigen, müssen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion sowohl während der gesamten Therapie als auch mehrere Monate nach Beendigung der Therapie überwacht werden. Es gibt keine ausreichenden Daten zur Vorbeugung einer HBV-Reaktivierung durch eine antivirale Therapie bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden und Träger von HBV sind. Patienten, bei denen eine HBV-Reaktivierung auftritt, müssen Imraldi absetzen, und eine effektive antivirale Therapie mit geeigneter unterstützender Behandlung muss eingeleitet werden.

#### Neurologische Ereignisse

TNF-Antagonisten, einschließlich Adalimumab, wurden in seltenen Fällen mit dem neuen Auftreten oder der Verstärkung der klinischen Symptomatik und/oder dem radiologischen Nachweis von demyelinisierenden Erkrankungen im zentralen Nervensystem, einschließlich multipler Sklerose und Optikusneuritis, und demyelinisierenden Erkrankungen im peripheren Nervensystem, einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, in Verbindung gebracht. Die Verordnung von Imraldi sollte bei Patienten mit vorbestehenden oder beginnenden demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS oder des peripheren Nervensystems vom verschreibenden Arzt sorgfältig abgewogen werden. Tritt eine dieser Erkrankungen auf, sollte in Betracht gezogen werden Imraldi abzusetzen. Es besteht ein bekannter Zusammenhang zwischen einer Uveitis intermedia und demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS. Patienten mit nicht infektiöser Uveitis intermedia sollten vor der Einleitung einer Imraldi-Therapie und regelmäßig während der Behandlung neurologisch untersucht werden, um vorbestehende oder beginnende demyelinisierende Erkrankungen des ZNS zu erfassen.

#### Allergische Reaktionen

In klinischen Studien waren schwerwiegende allergische Reaktionen in Verbindung mit Adalimumab selten. Nicht schwerwiegende allergische Reaktionen im Zusammenhang mit Adalimumab wurden in klinischen Studien gelegentlich beobachtet. Es gibt Berichte zum Auftreten von schwerwiegenden allergischen Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, nach Verabreichung von Adalimumab. Falls eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwerwiegende allergische Reaktionen auftreten, sollte Imraldi sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

#### Immunsuppression

In einer Studie mit 64 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Adalimumab behandelt wurden, ergab sich kein Beleg für eine Abschwächung der Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ, für eine Abnahme der Immunglobulinkonzentration oder für Veränderungen der Zahl von Effektor-T-, B-, NK-Zellen, Monozyten/Makrophagen und neutrophilen Granulozyten.

### Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Innerhalb kontrollierter Phasen von klinischen Studien wurden bei Patienten unter TNF-Antagonisten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr Fälle von malignen Erkrankungen, einschließlich Lymphome, beobachtet. Allerdings war das Auftreten selten. In der Phase nach Markteinführung wurden Fälle von Leukämie bei Patienten, die mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, berichtet. Die Risikoeinschätzung wird dadurch erschwert, dass bei Patienten mit langjährig bestehender rheumatoider Arthritis und hoch aktiver entzündlicher Erkrankung ein erhöhtes Grundrisiko für Lymphome und Leukämie besteht. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand kann ein mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen, Leukämie und anderen malignen Erkrankungen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden.

Maligne Erkrankungen, von denen einige tödlich waren, wurden bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis 22 Jahre), die mit TNF-Antagonisten behandelt wurden (Therapieeinleitung ≤ 18 Jahre), einschließlich Adalimumab in der Phase nach Markteinführung, berichtet. Annähernd die Hälfte der Fälle waren Lymphome. Die anderen Fälle stellten eine Vielfalt verschiedener maligner Erkrankungen dar und umfassten auch seltene maligne Erkrankungen, die üblicherweise mit Immunsuppression in Verbindung gebracht werden. Ein Risiko für die Entwicklung maligner Erkrankungen kann bei Kindern und Jugendlichen unter der Behandlung mit TNF-Antagonisten nicht ausgeschlossen werden.

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen beobachtet. Diese seltene Form eines T-Zell-Lymphoms hat einen sehr aggressiven Krankheitsverlauf und führt in der Regel zum Tode. Einige der hepatosplenaen T-Zell-Lymphome sind bei jungen Erwachsenen aufgetreten, die Adalimumab in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zur Behandlung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung erhielten. Ein mögliches Risiko von Adalimumab in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin sollte sorgfältig geprüft werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten, die mit Imraldi behandelt werden, ein Risiko für die Entwicklung eines hepatosplenaen T-Zell-Lymphoms besteht (siehe Abschnitt 4.8).

Es wurden keine Studien durchgeführt, in die Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte eingeschlossen wurden oder in denen die Behandlung mit Adalimumab bei Patienten fortgesetzt wurde, nachdem sich eine maligne Erkrankung entwickelte. Daher sollte zusätzliche Vorsicht bei der Behandlung dieser Patienten mit Adalimumab angewandt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Alle Patienten, insbesondere Patienten mit einer intensiven immunsuppressiven Therapie in der Vorgeschichte oder Psoriasispatienten, die zuvor eine PUVA-Therapie erhalten haben, sollten vor und während der Behandlung mit Imraldi auf das Vorliegen von nicht melanomartigen Hauttumoren untersucht werden. Ebenso wurde das Auftreten von Melanomen und Merkelzellkarzinomen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten einschließlich Adalimumab behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

In einer exploratorischen klinischen Studie zur Evaluierung der Anwendung eines anderen TNF-Antagonisten, Infliximab, bei Patienten mit mäßiger bis schwerer chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) wurden bei mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr maligne Erkrankungen, meistens der Lunge oder des Kopfes und Halses, berichtet. Alle Patienten waren in der Vorgeschichte starke Raucher. Daher müssen TNF-Antagonisten bei COPD-Patienten mit Vorsicht angewendet werden, ebenso bei Patienten mit erhöhtem Risiko für maligne Erkrankungen als Folge starken Rauchens.

Nach der aktuellen Datenlage ist nicht bekannt, ob eine Adalimumab-Behandlung das Risiko für die Entwicklung von Dysplasien oder kolorektalen Karzinomen beeinflusst. Alle Patienten mit Colitis ulcerosa, die ein erhöhtes Risiko für Dysplasien oder kolorektales Karzinom haben (z. B. Patienten mit lange bestehender Colitis ulcerosa oder primär sklerosierender Cholangitis), oder die eine Vorgesichte für Dysplasie oder kolorektales Karzinom hatten, sollten vor der Therapie und während des Krankheitsverlaufs in regelmäßigen Intervallen auf Dysplasien untersucht werden. Die Untersuchung sollte Koloskopie und Biopsien entsprechend der nationalen Empfehlungen umfassen.

### Hämatologische Reaktionen

Im Zusammenhang mit TNF-Antagonisten wurde in seltenen Fällen über das Auftreten von Panzytopenie, einschließlich aplastischer Anämie, berichtet. Unerwünschte Ereignisse des blutbildenden Systems, einschließlich medizinisch signifikanter Zytopenie (z. B. Thrombozytopenie, Leukopenie), wurden unter Adalimumab berichtet. Alle Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort einen Arzt aufsuchen sollten, wenn sie unter der Imraldi-Therapie Anzeichen und Symptome entwickeln, die auf eine Blutdyskrasie hindeuten (z. B. anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutung, Blässe). Bei Patienten mit bestätigten signifikanten hämatologischen Abnormalitäten sollte eine Unterbrechung der Imraldi-Therapie in Betracht gezogen werden.

### Impfungen

Vergleichbare Antikörperantworten auf einen 23-valenten Standardpneumokokkenimpfstoff und einen trivalenten Influenzaimpfstoff wurden in einer Studie bei 226 Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, die mit Adalimumab oder Placebo behandelt wurden, beobachtet. Es liegen keine Daten vor über eine sekundäre Infektionsübertragung durch Lebendimpfstoffe bei Patienten, die Adalimumab erhielten.

Bei pädiatrischen Patienten wird empfohlen, nach Möglichkeit alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den gegenwärtigen Richtlinien vor Therapiebeginn mit Adalimumab auf den aktuellen Stand zu bringen.

Patienten können gleichzeitig zur Adalimumab-Therapie Impfungen erhalten, mit Ausnahme von Lebendimpfstoffen. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. BCG-Vakzine) an Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, wird nicht vor Ablauf von 5 Monaten nach der letzten Anwendung von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft empfohlen.

### Dekompensierte Herzinsuffizienz

In einer klinischen Studie mit einem anderen TNF-Antagonisten wurden eine Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz sowie eine Erhöhung der damit einhergehenden Mortalität beobachtet. Bei mit Adalimumab behandelten Patienten wurden ebenfalls Fälle einer Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz berichtet. Imraldi sollte bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I/II) mit Vorsicht eingesetzt werden. Imraldi darf nicht bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Imraldi muss bei Patienten, die neue oder sich verschlechternde Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz entwickeln, abgesetzt werden.

### Autoimmunprozesse

Die Behandlung mit Imraldi kann zur Bildung von Autoantikörpern führen. Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Adalimumab auf die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen ist nicht bekannt. Entwickelt ein Patient nach der Behandlung mit Imraldi Symptome, die auf ein lupusähnliches Syndrom hindeuten und wird positiv auf Antikörper gegen doppelsträngige DNA getestet, darf die Behandlung mit Imraldi nicht weitergeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten

In klinischen Studien wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Anakinra und einem anderen TNF-Antagonisten, Etanercept, schwere Infektionen beobachtet, wobei die Kombinationstherapie im Vergleich zur Etanercept-Monotherapie keinen zusätzlichen klinischen Nutzen aufwies. Aufgrund der Art der unerwünschten Ereignisse, die unter der Kombinationstherapie mit Etanercept und Anakinra beobachtet wurden, könnten ähnliche Toxizitäten auch aus der Kombination von Anakinra und anderen TNF-Antagonisten resultieren. Daher wird die Kombination von Adalimumab und Anakinra nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Adalimumab mit anderen biologischen DMARDs (z. B. Anakinra und Abatacept) oder anderen TNF-Antagonisten wird aufgrund des möglichen erhöhten Infektionsrisikos und anderer möglicher pharmakologischer Interaktionen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

### Operationen

Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit von Adalimumab im Rahmen von operativen Eingriffen vor. Bei der Planung von operativen Eingriffen sollte die lange Halbwertszeit von Adalimumab berücksichtigt werden. Patienten, die während der Therapie mit Imraldi operiert werden, sollten im Hinblick auf Infektionen engmaschig überwacht und geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit von Adalimumab im Rahmen von Gelenkersatzoperationen vor.

### Dünndarmstenose

Ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung bei Morbus Crohn kann ein Hinweis für eine fibrotische Stenose sein, die gegebenenfalls chirurgisch behandelt werden sollte. Nach den verfügbaren Daten scheint Adalimumab eine Stenose weder zu verschlimmern noch zu verursachen.

### Ältere Patienten

Die Häufigkeit von schweren Infektionen war bei mit Adalimumab behandelten Patienten über 65 Jahren höher (3,7 %) als bei solchen unter 65 Jahren (1,5 %). Einige nahmen einen tödlichen Verlauf. Bei der Behandlung älterer Patienten sollte auf das Risiko von Infektionen besonders geachtet werden.

### Kinder und Jugendliche

Zu Impfungen siehe oben.

### Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,4-ml-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Adalimumab wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Psoriasis-Arthritis sowohl als Monotherapie als auch in der Kombination mit Methotrexat untersucht. Die Bildung von Antikörpern war bei gleichzeitiger Anwendung von Adalimumab und Methotrexat niedriger als unter Monotherapie. Die Anwendung von Adalimumab ohne Methotrexat führte zu einer gesteigerten Bildung von Antikörpern, einer erhöhten *Clearance* und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab (siehe Abschnitt 5.1).

Die Kombination von Imraldi und Anakinra wird nicht empfohlen (siehe in Abschnitt 4.4 „Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten“).

Die Kombination von Imraldi und Abatacept wird nicht empfohlen (siehe in Abschnitt 4.4 „Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten“).

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden in Erwägung ziehen und diese für mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Imraldi fortführen.

### Schwangerschaft

Die Auswertung einer großen Anzahl (etwa 2.100) prospektiv erfasster Schwangerschaften mit Exposition gegenüber Adalimumab und mit Lebendgeburten bekannten Ausgangs deutete nicht auf eine erhöhte Rate von Missbildungen bei Neugeborenen hin. Bei über 1.500 dieser Schwangerschaften fand die Exposition während des ersten Trimesters statt.

Folgende Probanden wurden in eine prospektive Kohortenstudie eingeschlossen: 257 Frauen mit rheumatoider Arthritis (RA) oder Morbus Crohn (MC), die mindestens während des ersten Trimesters mit Adalimumab behandelt wurden, sowie 120 Frauen mit RA oder MC, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war die Prävalenz schwerwiegender Geburtsfehler. Der Anteil an Schwangerschaften mit mindestens einem lebend geborenen Kind, das einen schwerwiegenden Geburtsfehler hatte, betrug 6/69 (8,7 %) bei mit Adalimumab behandelten Patientinnen mit RA, 5/74 (6,8 %) bei unbehandelten Frauen mit RA (nicht bereinigte OR 1,31; 95 % CI 0,38 - 4,52); 16/152 (10,5 %) bei mit Adalimumab behandelten Patientinnen mit MC und 3/32 (9,4 %) bei unbehandelten Frauen mit MC (nicht bereinigte OR 1,14; 95 % CI 0,31 - 4,16). Die bereinigte OR (die Unterschiede bei Baseline miteinbezieht) betrug für RA und MC zusammen insgesamt 1,10 (95 % CI 0,45 – 2,73). Es gab keine eindeutigen Unterschiede zwischen den mit Adalimumab behandelten und den nicht mit Adalimumab behandelten Frauen im Hinblick auf die sekundären Endpunkte Spontanaborte, geringfügige Geburtsfehler, Frühgeburten, Geburtsgröße und schwerwiegende oder opportunistische Infektionen. Es wurden keine Totgeburten oder maligne Erkrankungen berichtet. Die Auswertung der Daten kann durch die methodologischen Einschränkungen der Registerstudie beeinflusst sein, darunter eine kleine Fallzahl und ein nicht randomisiertes Design.

Eine Studie zur Entwicklungstoxizität an Affen ergab keine Hinweise auf eine maternale Toxizität, Embryotoxizität oder Teratogenität. Präklinische Daten zur postnatalen Toxizität von Adalimumab liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Anwendung von Adalimumab während der Schwangerschaft könnten wegen der TNF- $\alpha$ -Hemmung die normalen Immunreaktionen des Neugeborenen beeinflusst werden. Adalimumab sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Wenn Mütter während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, gelangt Adalimumab möglicherweise über die Plazenta in das Serum von Säuglingen. Infolgedessen haben diese Säuglinge eventuell ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. BCG-Vakzine) an Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, wird nicht vor Ablauf von 5 Monaten nach der letzten Anwendung von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft empfohlen.

### Stillzeit

Eingeschränkte Informationen aus der veröffentlichten Literatur lassen darauf schließen, dass Adalimumab in sehr geringer Konzentration (zwischen 0,1 – 1 % des mütterlichen Serumspiegels) in die Muttermilch übergeht. Bei oraler Anwendung durchlaufen Proteine des Typs Immunglobulin G eine intestinale Proteolyse und weisen eine schlechte Bioverfügbarkeit auf. Es werden keine

Auswirkungen auf die gestillten Neugeborenen/Säuglinge erwartet. Folglich kann Adalimumab während der Stillzeit angewendet werden.

### Fertilität

Präklinische Daten zu Auswirkungen von Adalimumab auf die Fertilität liegen nicht vor.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Imraldi kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Es können nach Verabreichung von Imraldi Schwindel und eine Beeinträchtigung des Sehvermögens auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Adalimumab wurde bei 9.506 Patienten in kontrollierten Zulassungsstudien und offenen Erweiterungsstudien über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten oder länger untersucht. Diese Studien umfassten Patienten mit kurz und langjährig bestehender rheumatoider Arthritis, mit juveniler idiopathischer Arthritis (polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Enthesitis-assozierter Arthritis) sowie Patienten mit axialer Spondyloarthritis (ankylosierender Spondylitis und axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS), mit Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Psoriasis, Hidradenitis suppurativa oder Uveitis. Die pivotalen kontrollierten Studien umfassten 6.089 mit Adalimumab behandelte Patienten und 3.801 Patienten, die während der kontrollierten Studienphase Placebo oder eine aktive Vergleichssubstanz erhielten.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung während der doppelblinden, kontrollierten Phase der pivotalen Studien aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, betrug 5,9 % in der Adalimumab-Gruppe und 5,4 % in der Kontrollgruppe.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Infektionen (wie z. B. Nasopharyngitis, Infektion im oberen Respirationstrakt und Sinusitis), Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme, Juckreiz, Hämorragien, Schmerzen oder Schwellungen), Kopfschmerzen und muskuloskelettale Schmerzen.

Es wurden für Adalimumab schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. TNF-Antagonisten, wie z. B. Adalimumab, beeinflussen das Immunsystem, und ihre Anwendung kann die körpereigene Abwehr gegen Infektionen und Krebs beeinflussen.

Tödlich verlaufende und lebensbedrohende Infektionen (einschließlich Sepsis, opportunistischer Infektionen und TB), HBV-Reaktivierung und verschiedene maligne Erkrankungen (einschließlich Leukämie, Lymphome und HSTCL) sind auch unter der Anwendung von Adalimumab berichtet worden.

Schwerwiegende hämatologische, neurologische und Autoimmunreaktionen sind ebenfalls berichtet worden. Diese umfassen seltene Berichte zu Panzytopenie, aplastischer Anämie, zentralen und peripheren Demyelinisierungen und Berichte zu Lupus, lupusähnlichen Zuständen und Stevens-Johnson-Syndrom.

#### *Kinder und Jugendliche*

Im Allgemeinen waren die bei pädiatrischen Patienten beobachteten unerwünschten Ereignisse bezüglich Häufigkeit und Art ähnlich denjenigen, die bei erwachsenen Patienten beobachtet wurden.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung von Nebenwirkungen basiert auf der Erfahrung aus klinischen Studien und auf der Erfahrung nach der Markteinführung und ist in Tabelle 7 nach Systemorganklasse und Häufigkeit dargestellt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Es wurde die größte bei den verschiedenen Indikationen beobachtete Häufigkeit berücksichtigt. Ein Asterisk (\*) weist in der Spalte „Systemorganklasse“ (SOC) darauf hin, ob in anderen Abschnitten (4.3, 4.4 und 4.8) weitere Informationen zu finden sind.

**Tabelle 7**  
**Unerwünschte Wirkungen**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	Sehr häufig	Infektionen des Respirationstraktes (einschließlich des unteren und oberen Respirationstraktes, Pneumonie, Sinusitis, Pharyngitis, Nasopharyngitis und virale Herespneumonie)
	Häufig	Systemische Infektionen (einschließlich Sepsis, Candidiasis und Influenza), intestinale Infektionen (einschließlich viraler Gastroenteritis), Haut- und Weichteilinfektionen (einschließlich Paronychie, Zellgewebsentzündung, Impetigo, nekrotisierender Fasciitis und Herpes zoster), Ohrinfektionen, Mundinfektionen (einschließlich Herpes simplex, Mundherpes und Zahnhinfektionen), Genitaltraktinfektionen (einschließlich vulvovaginaler Pilzinfektion), Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis), Pilzinfektionen, Gelenkinfektionen
	Gelegentlich	Neurologische Infektionen (einschließlich viraler Meningitis), opportunistische Infektionen und Tuberkulose (einschließlich Kokzidioidomykose, Histoplasmose und komplexe Infektion durch Mycobacterium avium), bakterielle Infektionen, Augeninfektionen, Divertikulitis <sup>1)</sup>
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)*	Häufig	Hautkrebs außer Melanom (einschließlich Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom), gutartiges Neoplasma
	Gelegentlich	Lymphom**, solide Organumoren (einschließlich Brustkrebs, Lungentumor und Schilddrüsentumor), Melanom**
	Selten	Leukämie <sup>1)</sup>

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
	Nicht bekannt	Hepatosplenales T-Zell-Lymphom <sup>1)</sup> , Merkelzellkarzinom (neuroendokrines Karzinom der Haut) <sup>1)</sup> , Kaposi-Sarkom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	Sehr häufig	Leukopenie (einschließlich Neutropenie und Agranulozytose), Anämie
	Häufig	Leukozytose, Thrombozytopenie
	Gelegentlich	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
	Selten	Pancytopenie
Erkrankungen des Immunsystems*	Häufig	Überempfindlichkeit, Allergien (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie)
	Gelegentlich	Sarkoidose <sup>1)</sup> , Vaskulitis
	Selten	Anaphylaxie <sup>1)</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Erhöhte Blutfettwerte
	Häufig	Hypokaliämie, erhöhte Harnsäurewerte, abweichende Natriumwerte im Blut, Hypokalzämie, Hyperglykämie, Hypophosphatämie, Dehydratation
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression), Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems*	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Parästhesien (einschließlich Hypästhesie), Migräne, Nervenwurzelkompression
	Gelegentlich	zerebrovaskuläre Zwischenfälle <sup>1)</sup> , Tremor, Neuropathie
	Selten	multiple Sklerose, demyelinisierende Erkrankungen (z. B. Optikusneuritis, Guillain-Barré-Syndrom) <sup>1)</sup>
Augenerkrankungen	Häufig	eingeschränktes Sehvermögen, Konjunktivitis, Blepharitis, Anschwellen des Auges
	Gelegentlich	Doppelsehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Taubheit, Tinnitus
Herzerkrankungen*	Häufig	Tachykardie
	Gelegentlich	Myokardinfarkt <sup>1)</sup> , Arrhythmie, dekomprimierte Herzinsuffizienz
	Selten	Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie, Hitzegefühl, Hämatome

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
	Gelegentlich	Aortenaneurysma, arterieller Gefäßverschluss, Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*	Häufig	Asthma, Dyspnoe, Husten
	Gelegentlich	Lungenembolie <sup>1)</sup> , interstitielle Lungenerkrankung, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Pneumonitis, Pleuraerguss <sup>1)</sup>
	Selten	Lungenfibrose <sup>1)</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen
	Häufig	Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit, Sicca-Syndrom
	Gelegentlich	Pankreatitis, Dysphagie, Gesichtsödeme
	Selten	Darmwandperforation <sup>1)</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen*	Sehr häufig	Erhöhung der Leberenzyme
	Gelegentlich	Cholecystitis und Cholelithiasis, Fettleber, erhöhte Bilirubinwerte
	Selten	Hepatitis, Reaktivierung einer Hepatitis B <sup>1)</sup> , Autoimmunhepatitis <sup>1)</sup>
	Nicht bekannt	Leberversagen <sup>1)</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag (einschließlich schuppender Hautausschlag)
	Häufig	Verschlechterung oder neuer Ausbruch von Psoriasis (einschließlich palmoplantarer pustulöser Psoriasis) <sup>1)</sup> , Urtikaria, Blutergüsse (einschließlich Purpura), Dermatitis (einschließlich Ekzem), Onychoclasie (Brechen der Nägel), Hyperhidrose, Alopezie <sup>1)</sup> , Pruritus
	Gelegentlich	Nächtliches Schwitzen, Narbenbildung
	Selten	Erythema multiforme <sup>1)</sup> , Stevens-Johnson-Syndrom <sup>1)</sup> , Angioödem <sup>1)</sup> , kutane Vaskulitis <sup>1)</sup> , lichenoide Hautreaktion <sup>1)</sup>
	Unbekannt	Verschlechterung der Symptome einer Dermatomyositis <sup>1)</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Muskuloskelettale Schmerzen
	Häufig	Muskelkrämpfe (einschließlich Erhöhung der Blut-Kreatinphosphokinase)

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
	Gelegentlich	Rhabdomyolyse, systemischer Lupus erythematoses
	Selten	Lupusähnliches Syndrom <sup>1)</sup>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Eingeschränkte Nierenfunktion, Hämaturie
	Gelegentlich	Nykurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*	Sehr häufig	Reaktion an der Injektionsstelle (einschließlich Erytheme an der Injektionsstelle)
	Häufig	Brustschmerzen, Ödeme, Fieber <sup>1)</sup>
	Gelegentlich	Entzündung
Untersuchungen*	Häufig	Koagulations- und Blutungsstörungen (einschließlich Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit), positiver Nachweis von Autoantikörpern (einschließlich doppelsträngiger DNA-Antikörper), erhöhte Blutwerte für Lactatdehydrogenase
	Nicht bekannt	Gewichtszunahme <sup>2)</sup>
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Beeinträchtigte Wundheilung

\* Weitere Information findet sich in den Abschnitten 4.3, 4.4 und 4.8.

\*\* einschließlich offener Fortsetzungsstudien

<sup>1)</sup> einschließlich Daten aus Spontanmeldungen

<sup>2)</sup> Die mittlere Gewichtszunahme ab der Baseline betrug über einen Behandlungszeitraum von 4 – 6 Monaten bei Adalimumab 0,3 kg bis 1,0 kg bei allen Indikationen für Erwachsene im Vergleich zu (minus) -0,4 kg bis (plus) 0,4 kg bei Placebo. Es wurde in Langzeit-Erweiterungsstudien bei einer mittleren Exposition von etwa 1 – 2 Jahren ohne Kontrollgruppe auch eine Gewichtszunahme von 5 – 6 kg beobachtet, insbesondere bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa. Der Mechanismus hinter dieser Wirkung ist unklar, könnte aber mit der antiinflammatorischen Wirkung von Adalimumab zusammenhängen.

### Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Das Sicherheitsprofil bei Patienten mit HS, die wöchentlich mit Adalimumab behandelt wurden, entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Adalimumab.

### Uveitis

Das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Uveitis, die alle zwei Wochen mit Adalimumab behandelt wurden, entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Adalimumab.

### Beschreibung von definierten Nebenwirkungen

#### *Reaktionen an der Injektionsstelle*

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern entwickelten 12,9 % der mit Adalimumab behandelten Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme und/oder Juckreiz, Hämorragien, Schmerzen oder Schwellungen) im Vergleich zu 7,2 % der Patienten unter Placebo

oder aktiver Vergleichssubstanz. Die Reaktionen an der Injektionsstelle machten im Allgemeinen kein Absetzen des Arzneimittels erforderlich.

### *Infektionen*

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern betrug die Infektionsrate bei den mit Adalimumab behandelten Patienten 1,51 pro Patientenjahr und bei den Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle 1,46 pro Patientenjahr. Die Infektionen beinhalteten primär Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege und Sinusitis. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit Adalimumab nach Abheilen der Infektion fort.

Die Inzidenz schwerer Infektionen lag in der Adalimumab-Gruppe bei 0,04 pro Patientenjahr und in der Placebo- und aktiven Kontrollgruppe bei 0,03 pro Patientenjahr.

In kontrollierten und offenen Studien mit Adalimumab bei Erwachsenen und Kindern wurden schwerwiegende Infektionen (darunter in seltenen Fällen tödlich verlaufende Infektionen), einschließlich Fälle von Tuberkulose (darunter miliare und extrapulmonale Lokalisationen), und invasive opportunistische Infektionen (z. B. disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose, Blastomykose, Kokzidiodomykose, Pneumocystisinfektion, Candidiasis (Soor), Aspergillose und Listeriose) berichtet. Die meisten Fälle von Tuberkulose traten innerhalb der ersten 8 Monate nach Beginn der Therapie auf und können die Reaktivierung einer latent bestehenden Erkrankung darstellen.

### *Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen*

Während der Studien mit Adalimumab bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Enthesitis-assozierter Arthritis) wurden bei 249 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 655,6 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Außerdem wurden bei 192 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 498,1 Patientenjahren während klinischer Studien mit Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn keine malignen Erkrankungen beobachtet. In einer Studie zu chronischer Plaque-Psoriasis an pädiatrischen Patienten wurden bei 77 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 80,0 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Während einer Studie mit Adalimumab bei pädiatrischen Patienten mit Colitis ulcerosa wurden bei 93 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 65,3 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Während einer Studie mit Adalimumab bei pädiatrischen Patienten mit Uveitis wurden bei 60 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 58,4 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet.

Während der kontrollierten Phasen der pivotalen klinischen Studien an Erwachsenen mit Adalimumab, die mindestens 12 Wochen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Uveitis durchgeführt wurden, wurden maligne Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht melanomartige Hauttumoren waren, beobachtet. Die Rate (95 %-Konfidenzintervall) betrug 6,8 (4,4; 10,5) pro 1.000 Patientenjahre bei 5.291 mit Adalimumab behandelten Patienten gegenüber einer Rate von 6,3 (3,4; 11,8) pro 1.000 Patientenjahre bei 3.444 Kontrollpatienten (die mediane Behandlungsduer betrug 4,0 Monate bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden und 3,8 Monate bei Patienten in der Kontrollgruppe). Die Rate (95 %-Konfidenzintervall) nicht melanomartiger Hauttumoren betrug 8,8 (6,0; 13,0) pro 1.000 Patientenjahre bei den mit Adalimumab behandelten Patienten und 3,2 (1,3; 7,6) pro 1.000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Bei diesen Hauttumoren traten Plattenepithelkarzinome mit einer Rate (95 %-Konfidenzintervall) von 2,7 (1,4; 5,4) pro 1.000 Patientenjahre bei mit Adalimumab behandelten Patienten auf und 0,6 (0,1; 4,5) pro 1.000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Die Rate (95 %-Konfidenzintervall) für Lymphome betrug 0,7 (0,2; 2,7) pro 1.000 Patientenjahre bei mit Adalimumab behandelten Patienten und 0,6 (0,1; 4,5) pro 1.000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten.

Fasst man die kontrollierten Phasen dieser Studien und die noch andauernden und abgeschlossenen offenen Fortsetzungsstudien mit einer medianen Therapiedauer von annähernd 3,3 Jahren, 6.427 eingeschlossenen Patienten und über 26.439 Patientenjahren zusammen, beträgt die beobachtete Rate maligner Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht melanomartige Hauttumoren waren, ungefähr 8,5 pro 1.000 Patientenjahre. Die beobachtete Rate nicht melanomartiger Hauttumoren beträgt annähernd 9,6 pro 1.000 Patientenjahre, und die beobachtete Rate für Lymphome beträgt annähernd 1,3 pro 1.000 Patientenjahre.

In der Zeit nach Markteinführung seit Januar 2003 bis Dezember 2010, vorwiegend aus Erfahrungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, beträgt die Rate spontan gemeldeter maligner Erkrankungen annähernd 2,7 pro 1.000 Patientenjahre mit Behandlung. Für nicht melanomartige Hauttumoren und für Lymphome wurden Raten von annähernd 0,2 bzw. 0,3 pro 1.000 Patientenjahre mit Behandlung spontan gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Autoantikörper*

In den Studien I – V bei rheumatoider Arthritis wurden zu mehreren Zeitpunkten Serumproben von Patienten auf Autoantikörper untersucht. Von denjenigen Patienten, die in diesen Studien bei Behandlungsbeginn negative Titer für antinukleäre Antikörper hatten, wiesen 11,9 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und 8,1 % der Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle in Woche 24 positive Titer auf. Zwei von 3.441 mit Adalimumab behandelten Patienten in allen Studien bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis entwickelten klinische Anzeichen eines erstmalig auftretenden lupusähnlichen Syndroms. Nach Absetzen der Behandlung erholten sich die Patienten. Lupusnephritis oder zentralnervöse Symptome traten bei keinem der Patienten auf.

#### *Hepatobiliäre Ereignisse*

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Adalimumab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bzw. Psoriasis-Arthritis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 104 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um  $\geq 3 \times$  ULN (oberer Normbereich) bei 3,7 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 1,6 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien von Adalimumab ergaben sich bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, die zwischen 4 und 17 Jahre alt waren, und bei Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis, die zwischen 6 und 17 Jahre alt waren, Erhöhungen der ALT-Werte um  $\geq 3 \times$  ULN bei 6,1 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 1,3 % der Patienten der Kontrollgruppe. Die meisten ALT-Erhöhungen traten bei gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat auf. In der Phase-III-Studie von Adalimumab kamen keine ALT-Erhöhungen  $\geq 3 \times$  ULN bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis vor, die zwischen 2 und < 4 Jahre alt waren.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Adalimumab bei Patienten mit Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 52 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um  $\geq 3 \times$  ULN bei 0,9 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 0,9 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In der klinischen Phase-III-Studie zu Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn wurden Wirksamkeit und Sicherheit von zwei körpergewichtsadaptierten remissionserhaltenden Therapien nach erfolgter körpergewichtsadaptierter Induktionstherapie über 52 Behandlungswochen untersucht. Es ergaben sich Erhöhungen der ALT-Werte  $\geq 3 \times$  ULN bei 2,6 % (5 von 192) der Patienten. 4 der Patienten erhielten zu Therapiebeginn begleitend Immunsuppressiva.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Adalimumab bei Patienten mit Plaque-Psoriasis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 12 bis 24 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um

$\geq 3 \times \text{ULN}$  bei 1,8 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 1,8 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In der Phase-III-Studie von Adalimumab bei pädiatrischen Patienten mit Plaque-Psoriasis kam es zu keinen ALT-Erhöhungen  $\geq 3 \times \text{ULN}$ .

In kontrollierten Studien zu Adalimumab (Anfangsdosen von 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, gefolgt von 40 mg wöchentlich ab Woche 4) bei erwachsenen Patienten mit Hidradenitis suppurativa ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 12 bis 16 Wochen ALT-Erhöhungen um  $\geq 3 \times \text{ULN}$  bei 0,3 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 0,6 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In kontrollierten Studien zu Adalimumab (Anfangsdosen von 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen ab Woche 1) bei Patienten mit Uveitis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von bis zu 80 Wochen mit einer Behandlungszeit im Median von 166,5 Tagen bei den mit Adalimumab behandelten Patienten bzw. 105,0 Tagen bei den Patienten der Kontrollgruppe ALT-Erhöhungen um  $\geq 3 \times \text{ULN}$  bei 2,4 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 2,4 % der Kontrollgruppe.

In der kontrollierten Phase-III-Studie zu Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa (N = 93) wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer Erhaltungsdosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche (N = 31) und einer Erhaltungsdosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich (N = 32) nach Verabreichung einer körpermengenadaptierten Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 (N = 63) bzw. 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 (N = 30) untersucht. Es ergaben sich Erhöhungen der ALT-Werte um  $\geq 3 \times \text{ULN}$  bei 1,1 % (1 von 93) der Patienten.

In den klinischen Studien aller Indikationen waren Patienten mit erhöhter ALT asymptatisch, in den meisten Fällen waren die Erhöhungen vorübergehend und gingen bei fortgesetzter Behandlung zurück. Jedoch gab es nach der Markteinführung auch Berichte über Leberversagen sowie über weniger schwere Leberfunktionsstörungen, die zu Leberversagen führen können, wie z. B. Hepatitis, einschließlich Autoimmunhepatitis, bei Patienten, die Adalimumab erhielten.

#### Kombinationstherapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin

In den Studien mit erwachsenen Morbus-Crohn-Patienten war bei Kombination von Adalimumab mit Azathioprin/6-Mercaptopurin die Inzidenz maligner und schwerwiegender infektiöser Nebenwirkungen im Vergleich zur Adalimumab-Monotherapie höher.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

### **4.9 Überdosierung**

Während der klinischen Studien wurde keine dosisbegrenzende Toxizität beobachtet. Die höchste untersuchte Dosierung lag bei intravenösen Mehrfachdosen von 10 mg/kg. Dies ist ungefähr 15-mal höher als die empfohlene Dosis.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

## **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha(TNF-alpha)-Inhibitoren.

ATC-Code: L04AB04

Imraldi ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

### Wirkmechanismus

Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert.

Adalimumab beeinflusst weiterhin biologische Reaktionen, die durch TNF ausgelöst oder gesteuert werden, einschließlich der Veränderungen der Konzentrationen von für die Leukozytenmigration verantwortlichen Adhäsionsmolekülen (ELAM-1, VCAM-1 und ICAM-1 mit einem IC<sub>50</sub> von 0,1–0,2 nM).

### Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Behandlung mit Adalimumab wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine im Vergleich zu den Ausgangswerten rasche Konzentrationsabnahme der Akute-Phase-Entzündungsparameter (C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)) und der Serumzytokine (IL-6) beobachtet. Die Serumspiegel von Matrixmetalloproteinasen (MMP-1 und MMP-3), die die für die Knorpelzerstörung verantwortliche Gewebeumwandlung hervorrufen, waren nach der Verabreichung von Adalimumab ebenfalls vermindert. Bei mit Adalimumab behandelten Patienten besserte sich im Allgemeinen die mit einer chronischen Entzündung einhergehende Veränderung der Blutwerte.

Ein schneller Rückgang der CRP-Werte wurde auch bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Hidradenitis suppurativa nach Behandlung mit Adalimumab beobachtet. Bei Morbus-Crohn-Patienten wurde die Zahl der Zellen, die Entzündungsmarker im Kolo exprimieren, reduziert (einschließlich einer signifikanten Reduzierung der TNF-alpha-Expression). Endoskopiestudien an intestinaler Mukosa zeigten, dass die Mukosa bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, abheilte.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### *Rheumatoide Arthritis*

Im Rahmen aller klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis wurde Adalimumab bei mehr als 3.000 Patienten untersucht. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab wurden in 5 randomisierten, doppelblinden und gut kontrollierten Studien untersucht. Einige Patienten wurden über einen Zeitraum von bis zu 120 Monaten behandelt. Die Schmerzen an der Injektionsstelle von Adalimumab 40 mg/0,4 ml wurden in zwei randomisierten, einfachblinden, zweiphasigen Crossover-Studien mit aktiver Kontrolle beurteilt.

In der RA-Studie I wurden 271 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt, die Behandlung mit mindestens einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum war fehlgeschlagen, Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg (10 mg bei Methotrexat-Intoleranz) pro Woche zeigte eine unzureichende Wirkung und die Methotrexat-Dosis lag gleichbleibend bei 10 bis 25 mg pro Woche. Während eines Zeitraums von 24 Wochen wurden jede zweite Woche Dosen von 20, 40 oder 80 mg Adalimumab oder Placebo verabreicht.

An der RA-Studie II nahmen 544 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis teil. Die Patienten waren  $\geq 18$  Jahre alt, und die Behandlung mit mindestens einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum war fehlgeschlagen. Adalimumab wurde über 26 Wochen als subkutane Injektion in Dosen von 20 mg oder 40 mg jede zweite Woche mit Placeboinjektionen in den dazwischen liegenden Wochen oder in Dosen von 20 mg oder 40 mg wöchentlich verabreicht, Placebo wurde während desselben Zeitraums wöchentlich verabreicht. Andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika waren nicht erlaubt.

Die RA-Studie III wurde bei 619 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis durchgeführt, die  $\geq 18$  Jahre alt waren und die ein unzureichendes Ansprechen auf Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg pro Woche oder eine Unverträglichkeit gegenüber 10 mg Methotrexat pro Woche aufwiesen. Es gab in dieser Studie drei Behandlungsgruppen. Die erste Gruppe erhielt über einen Zeitraum von 52 Wochen wöchentlich eine Placebo-Injektion. Die zweite Gruppe wurde 52 Wochen lang mit wöchentlich 20 mg Adalimumab behandelt. Die dritte Gruppe erhielt jede zweite Woche 40 mg Adalimumab mit Placeboinjektionen in den dazwischen liegenden Wochen. Nach Abschluss der ersten 52 Wochen wurden 457 Patienten in eine offene Fortsetzungsphase überführt und erhielten bis zu 10 Jahre lang jede zweite Woche 40 mg Adalimumab/MTX.

In der RA-Studie IV wurde primär die Sicherheit bei 636 Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren  $\geq 18$  Jahre alt und wiesen keine vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika auf oder durften ihre bestehende antirheumatische Therapie beibehalten, vorausgesetzt, die Therapie war seit mindestens 28 Tagen unverändert. Diese Therapien schließen Methotrexat, Leflunomid, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin und/oder Goldsalze ein. Nach Randomisierung erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 24 Wochen jede zweite Woche 40 mg Adalimumab oder Placebo.

In die RA-Studie V wurden 799 erwachsene Methotrexat-naive Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver früher rheumatoider Arthritis (mittlere Erkrankungsdauer weniger als 9 Monate) eingeschlossen. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat, von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche als Monotherapie und von Methotrexat als Monotherapie im Hinblick auf die Verringerung der klinischen Anzeichen und Symptome sowie des Fortschreitens der Gelenkschädigung bei rheumatoider Arthritis über einen Zeitraum von 104 Wochen. Nach Abschluss der ersten 104 Wochen wurden 497 Patienten in eine bis zu 10-jährige offene Fortsetzungsphase überführt, in der sie alle zwei Wochen 40 mg Adalimumab erhielten.

In den RA-Studien VI und VII wurden jeweils 60 Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis untersucht, die  $\geq 18$  Jahre alt waren. Die in die Studien aufgenommenen Patienten wendeten entweder aktuell Adalimumab 40 mg/0,8 ml an und stuften ihre Schmerzen an der Injektionsstelle als mindestens 3 cm (auf einer visuellen Analogskala [VAS] von 0 bis 10 cm) ein oder waren bisher nicht mit Biologika behandelt und begannen eine Behandlung mit Adalimumab 40 mg/0,8 ml. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten eine Einzeldosis Adalimumab 40 mg/0,8 ml oder Adalimumab 40 mg/0,4 ml, gefolgt von einer Einzelinjektion der jeweils anderen Behandlung bei der nächsten Dosisverabreichung.

Der primäre Endpunkt der RA-Studien I, II und III und der sekundäre Endpunkt der RA-Studie IV war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 24 bzw. 26 Wochen die ACR-20-Ansprechraten erreichten. Der primäre Endpunkt in der RA-Studie V war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 52 Wochen ein ACR-50-Ansprechen erreichten. Ein weiterer primärer Endpunkt in den RA-Studien III und V war die Verzögerung des Fortschreitens der Krankheit (ermittelt durch Röntgenergebnisse). In der RA-Studie III wurde darüber hinaus die Veränderung der Lebensqualität als primärer Endpunkt erfasst. Der primäre Endpunkt bei den RA-Studien VI und VII waren die anhand einer VAS von 0 bis 10 cm gemessenen Schmerzen an der Injektionsstelle unmittelbar nach der Injektion.

#### ACR-Ansprechraten

Der prozentuale Anteil der mit Adalimumab behandelten Patienten, die ACR-20-, ACR-50- oder ACR-70-Ansprechraten erreichten, war in den RA-Studien I, II und III vergleichbar. Die Behandlungsergebnisse mit 40 mg jede zweite Woche sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

**Tabelle 8**  
**ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Studien**  
(prozentualer Anteil der Patienten)

Ansprechen	RA-Studie I***		RA-Studie II***		RA-Studie III***	
	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 = 20	Adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> N = 207
<b>ACR-20</b>						
<b>6 Monate</b>	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
<b>12 Monate</b>	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
<b>ACR-50</b>						
<b>6 Monate</b>	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
<b>12 Monate</b>	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
<b>ACR-70</b>						
<b>6 Monate</b>	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
<b>12 Monate</b>	-	-	-	-	4,5 %	23,2 %

<sup>a</sup> RA-Studie I nach 24 Wochen, RA-Studie II nach 26 Wochen und RA-Studie III nach 24 und 52 Wochen

<sup>b</sup> 40 mg Adalimumab jede zweite Woche

<sup>c</sup> MTX = Methotrexat

\*\*p < 0,01; Adalimumab gegenüber Placebo

- Nicht zutreffend

In den RA-Studien I – IV wurde im Vergleich zu Placebo nach 24 bzw. 26 Wochen eine Verbesserung aller individuellen ACR-Ansprechkriterien festgestellt (Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke, Einstufung der Krankheitsaktivität und des Schmerzes durch Arzt und Patient, Ausmaß der körperlichen Funktionseinschränkung (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) und CRP-Werte (mg/dl)). In der RA-Studie III hielt diese Verbesserung bis zur Woche 52 an.

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie III blieb bei den meisten Patienten, die ein ACR-Ansprechen zeigten, dieses über eine Nachbeobachtung von bis zu 10 Jahren erhalten. Von 207 Patienten, die zu Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen randomisiert wurden, erhielten 114 Patienten eine Dauertherapie von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche über 5 Jahre. Von diesen hatten 86 Patienten (75,4 %) ein ACR-20-Ansprechen, 72 Patienten (63,2 %) ein ACR-50-Ansprechen und 41 Patienten (36 %) ein ACR-70-Ansprechen. Von 207 Patienten wurden 81 Patienten 10 Jahre lang mit 40 mg Adalimumab jede zweite Woche weiterbehandelt. Von diesen hatten 64 Patienten (79,0 %) ein ACR-20-Ansprechen, 56 Patienten (69,1 %) ein ACR-50-Ansprechen und 43 Patienten (53,1 %) ein ACR-70-Ansprechen.

In der RA-Studie IV war die ACR-20-Ansprechraten bei Patienten, die mit Adalimumab plus Therapiestandard behandelt wurden, statistisch signifikant besser als bei Patienten, die Placebo plus Therapiestandard erhielten (p < 0,001).

Im Vergleich zu Placebo erreichten die mit Adalimumab behandelten Patienten in den RA-Studien I – IV bereits ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn statistisch signifikante ACR-20- und ACR-50-Ansprechraten.

In der RA-Studie V führte die Kombinationstherapie mit Adalimumab und Methotrexat bei Methotrexat-naiven Patienten mit früher rheumatoider Arthritis nach 52 Wochen zu einem schnelleren

und signifikant größeren ACR-Ansprechen als unter Methotrexat-Monotherapie und Adalimumab-Monotherapie. Das Ansprechen wurde bis Woche 104 aufrechterhalten (siehe Tabelle 9).

**Tabelle 9**  
**ACR-Ansprechraten in der RA-Studie V**  
**(prozentualer Anteil der Patienten)**

Anspree-chen	MTX N = 257	Adalimumab N = 274	Adalimumab / MTX N = 268	p-Wert <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>ACR-20</b>						
<b>Woche 52</b>	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
<b>Woche 10 4</b>	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
<b>ACR-50</b>						
<b>Woche 52</b>	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
<b>Woche 10 4</b>	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
<b>ACR-70</b>						
<b>Woche 52</b>	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
<b>Woche 10 4</b>	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

<sup>a</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

<sup>b</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

<sup>c</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie V wurden die ACR-Ansprechraten über einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 10 Jahren aufrechterhalten. Von den 542 Patienten, die in die Adalimumab-40-mg-Gruppe (alle zwei Wochen) randomisiert worden waren, wendeten 170 Patienten dieses Behandlungsschema über einen Zeitraum von 10 Jahren an. Davon erreichten 154 Patienten (90,6 %) ein ACR-20-Ansprechen, 127 Patienten (74,7 %) ein ACR-50-Ansprechen und 102 Patienten (60 %) ein ACR-70-Ansprechen. In Woche 52 erreichten 42,9 % der Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Adalimumab und Methotrexat erhielten, eine klinische Remission (DAS28 < 2,6). Im Vergleich dazu erreichten 20,6 % der Patienten unter Methotrexat- und 23,4 % der Patienten unter Adalimumab-Monotherapie eine klinische Remission. Die Kombinationstherapie aus Adalimumab und Methotrexat war in klinischer und statistischer Hinsicht beim Erreichen einer geringen Krankheitsaktivität bei Patienten mit kürzlich diagnostizierter mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis gegenüber einer Monotherapie mit entweder Methotrexat ( $p < 0,001$ ) oder Adalimumab ( $p < 0,001$ ) überlegen. Die Ansprechraten in den beiden Behandlungsarmen unter Monotherapie waren vergleichbar ( $p = 0,447$ ). Von den 342 Patienten, die ursprünglich in die Gruppe unter Adalimumab-Monotherapie oder unter Kombinationstherapie aus Adalimumab und Methotrexat randomisiert worden waren und die in die offene Fortsetzungsphase eingeschlossen wurden, setzten 171 die Adalimumab-Behandlung über einen Zeitraum von 10 Jahren fort. Von diesen 171 Patienten waren 109 (63,7 %) nach 10-jähriger Therapie in Remission.

#### Radiologisches Ansprechen

Die in der RA-Studie III mit Adalimumab behandelten Patienten waren im Durchschnitt ca. 11 Jahre an rheumatoider Arthritis erkrankt. Die strukturelle Gelenkschädigung wurde radiologisch erfasst und als Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp-Scores (TSS) und seiner Komponenten, dem Ausmaß der Erosionen und der Gelenkspaltverengung (Joint Space Narrowing, JSN) ausgedrückt. Die

mit Adalimumab und Methotrexat behandelten Patienten zeigten nach 6 und 12 Monaten radiologisch eine signifikant geringere Progression als Patienten, die nur Methotrexat erhielten (siehe Tabelle 10).

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie III ist die Hemmung des Fortschreitens der strukturellen Schädigung in einer Untergruppe von Patienten 8 und 10 Jahre lang aufrechterhalten worden. Nach 8 Jahren wurden 81 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Adalimumab behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 48 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger. Nach 10 Jahren wurden 79 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Adalimumab behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 40 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger.

**Tabelle 10**  
**Mittlere radiologische Veränderungen über 12 Monate in der RA-Studie III**

	Placebo/ MTX <sup>a</sup>	Adalimumab/ MTX 40 mg alle zwei Wochen	Placebo/MTX- Adalimumab/ MTX (95 %- Konfidenz- intervall <sup>b</sup> )	p-Wert
<b>Gesamt-Sharp- Score</b>	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
<b>Erosion Score</b>	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
<b>JSN<sup>d</sup> Score</b>	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

<sup>a</sup> Methotrexat

<sup>b</sup> 95 %-Konfidenzintervalle für die Unterschiede der Veränderungen der Scores zwischen Methotrexat und Adalimumab

<sup>c</sup> basierend auf Rangsummentest

<sup>d</sup> JSN (*Joint Space Narrowing*): Gelenkspaltverengung

In der RA-Studie V wurde die strukturelle Gelenkschädigung radiologisch untersucht und als Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp-Scores ausgedrückt (siehe Tabelle 11).

**Tabelle 11**  
**Mittlere radiologische Veränderungen nach 52 Wochen in der RA-Studie V**

	MTX N = 257 (95 %- Konfidenz- intervall)	Adalimumab N = 274 (95 %- Konfidenz- intervall)	Adalimumab/MTX N = 268 (95 %-Konfidenz- intervall)	p- Wert <sup>a</sup>	p- Wert <sup>b</sup>	p- Wert <sup>c</sup>
<b>Gesamt- Sharp- Score</b>	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
<b>Erosion Score</b>	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
<b>JSN Score</b>	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> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

<sup>b</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

<sup>c</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

Der prozentuale Anteil der Patienten ohne radiologische Progression (Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp-Scores gegenüber dem Ausgangswert  $\leq 0,5$ ) war nach 52 bzw.

104 Behandlungswochen unter der Kombinationstherapie mit Adalimumab und Methotrexat (63,8 % bzw. 61,2 %) signifikant höher als unter der Methotrexat-Monotherapie (37,4 % bzw. 33,5 %; p < 0,001) und der Adalimumab-Monotherapie (50,7 %; p < 0,002 bzw. 44,5 %; p < 0,001).

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie V betrug die mittlere Veränderung gegenüber Baseline im 10. Jahr des modifizierten Total Sharp Score 10,8 bei Patienten, die ursprünglich in die Gruppe unter Methotrexat-Monotherapie randomisiert worden waren, 9,2 bei Patienten unter Adalimumab-Monotherapie und 3,9 bei Patienten unter Kombinationstherapie aus Adalimumab und Methotrexat. Die entsprechenden Anteile der Patienten ohne röntgenologisch nachweisbare Progression waren 31,3 %, 23,7 % und 36,7 %.

#### Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit

In den vier ursprünglichen gut kontrollierten Studien wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit anhand des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) bewertet. In der RA-Studie III bildete die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 52 Wochen einen vor Studienbeginn festgelegten primären Endpunkt. Vom Studienbeginn bis Monat 6 zeigte sich in allen vier Studien und bei allen Dosen/Behandlungsschemen von Adalimumab eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größere Verbesserung der körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ). In der RA-Studie III wurde nach 52 Wochen dasselbe beobachtet. Die in den vier Studien für alle Dosen/Behandlungsschemen gefundenen Ergebnisse des Gesundheitsfragebogens *Short Form Health Survey* (SF 36) unterstützen diese Befunde. Statistisch signifikante Werte wurden unter Behandlung mit 40 mg Adalimumab jede zweite Woche für die körperliche Funktionsfähigkeit (*Physical Component Summary*, PCS) sowie für den Bereich Schmerz und Vitalität (*Pain and Vitality Scores*) gefunden. Eine statistisch signifikante Verringerung der Abgeschlagenheit, gemessen anhand des *Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy*(FACIT)-Score, wurde in allen drei Studien beobachtet, in denen dieser Punkt bewertet wurde (RA-Studien I, III, IV).

In der RA-Studie III wurde bei den meisten Patienten, bei denen sich die körperliche Funktionsfähigkeit verbesserte und die die Therapie fortsetzen, im Rahmen der offenen Fortsetzungsphase die Verbesserung über den Behandlungszeitraum von 520 Wochen (120 Monate) aufrechterhalten. Die Verbesserung der Lebensqualität wurde bis zu 156 Wochen (36 Monate) bestimmt, und die Verbesserung hielt über diesen Zeitraum an.

In der RA-Studie V zeigten die Patienten unter der Kombinationstherapie mit Adalimumab und Methotrexat nach 52 Wochen eine im Vergleich zur Methotrexat- und Adalimumab-Monotherapie stärkere Verbesserung (p < 0,001) des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ) und der physischen Komponente des SF 36, die über 104 Wochen anhielt. Bei den 250 Patienten, die die offene Fortsetzungsphase abschlossen, konnten die Verbesserungen hinsichtlich der körperlichen Funktionsfähigkeit über den 10-jährigen Behandlungszeitraum aufrechterhalten werden.

#### Schmerzen an der Injektionsstelle

Bei den gepoolten Crossover-RA-Studien VI und VII wurde ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Schmerzen an der Injektionsstelle direkt nach Dosisverabreichung zwischen Adalimumab 40 mg/0,8 ml und Adalimumab 40 mg/0,4 ml festgestellt (mittlerer VAS-Wert 3,7 cm gegenüber 1,2 cm, Skala 0 bis 10 cm, p < 0,001). Dies stellt eine Reduktion der Schmerzen an der Injektionsstelle im Median um 84 % dar.

#### Axiale Spondyloarthritis

#### Ankylosierende Spondylitis (AS)

Adalimumab wurde in zwei randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studien in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche bei 393 Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hatten, über einen Zeitraum von

24 Wochen untersucht (mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)]) war in allen Gruppen 6,3). Als Begleittherapie erhielten 79 (20,1 %) Patienten krankheitsmodifizierende Antirheumatika und 37 (9,4 %) Patienten Glukokortikoide. Der verblindeten Periode folgte eine offene Fortsetzungsphase, während der die Patienten über bis zu 28 zusätzliche Wochen jede zweite Woche 40 mg Adalimumab subkutan erhielten. Patienten (n = 215; 54,7 %), die kein ASAS-20-Ansprechen in Woche 12 oder 16 oder 20 erreichten, wurden in einen *Early-Escape-Arm* überführt, in dem sie offen 40 mg Adalimumab jede zweite Woche subkutan erhielten. Diese Patienten wurden nachfolgend in den doppelblinden statistischen Analysen als *Non-Responder* behandelt.

In der größeren AS-Studie I mit 315 Patienten zeigten die Ergebnisse eine statistisch signifikante Verbesserung der klinischen Anzeichen und Symptome der ankylosierenden Spondylitis bei mit Adalimumab behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo. Ein signifikantes Ansprechen wurde zuerst in Woche 2 beobachtet und über 24 Wochen aufrechterhalten (Tabelle 12).

**Tabelle 12**  
**Ansprechen bezüglich Wirksamkeit in der placebokontrollierten AS-Studie – Studie I**  
**Verringerung der klinischen Anzeichen und Symptome**

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

\*\*\*, \*\* statistisch signifikant mit p <0,001; <0,01 für alle Vergleiche von Adalimumab mit Placebo in den Wochen 2, 12 und 24

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

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

Mit Adalimumab behandelte Patienten zeigten eine signifikant größere Verbesserung in Woche 12, die über 24 Wochen aufrechterhalten wurde, sowohl im SF 36 als auch im Fragebogen zur Lebensqualität bei ankylosierender Spondylitis [*Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire* (ASQoL)].

Ähnliche Verläufe (nicht alle mit statistischer Signifikanz) wurden in der kleineren randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten AS-Studie II mit 82 erwachsenen Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis beobachtet.

#### Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS

Die Sicherheit und Wirksamkeit von adalimumab wurden in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) untersucht. In der nr-axSpA-Studie I wurden Patienten mit aktiver nr-axSpA eingeschlossen. Bei der nr-axSpA-Studie II handelte es sich um eine Studie, in der die Behandlung mit

adalimumab bei Patienten mit aktiver nr-axSpA abgesetzt wurde, wenn diese während der offenen Fortsetzungsphase eine Remission erreichten.

### nr-axSpA-Studie I

In der randomisierten, 12-wöchigen, doppelblinden placebokontrollierten nr-axSpA-Studie I wurde Adalimumab in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche bei 185 Patienten mit aktiver nr-axSpA untersucht, die auf  $\geq 1$  nicht steroidales Antirheumatisches Arzneimittel (NSAR) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen vorlag. (Mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] war 6,4 bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden und 6,5 bei Placebopatienten).

Zu Studienbeginn wurden 33 (18 %) Patienten gleichzeitig mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika behandelt und 146 (79 %) Patienten mit NSARs. Auf die doppelblinde Periode folgte eine offene Fortsetzungsstudie, während der die Patienten jede zweite Woche subkutan Adalimumab 40 mg für bis zu weitere 144 Wochen erhielten. Im Vergleich zu Placebo zeigten die Ergebnisse zu Woche 12 bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, eine statistisch signifikante Verbesserung der Anzeichen und Symptome der aktiven nr-axSpA (Tabelle 13).

**Tabelle 13**  
**Ansprechraten bezüglich Wirksamkeit bei placebokontrollierter nr-axSpA-Studie**

<b>Ansprechen in Woche 12 (doppelblind)</b>	<b>Placebo N = 94</b>	<b>Adalimumab N = 91</b>
ASAS <sup>a</sup> 40	15 %	36 % ***
ASAS 20	31 %	52 % **
ASAS 5/6	6 %	31 % ***
ASAS partielle Remission	5 %	16 % *
BASDAI <sup>b</sup> 50	15 %	35 % **
ASDAS <sup>c,d,e</sup>	-0,3	-1,0***
ASDAS Inactive Disease	4 %	24 % ***
hs-CRP <sup>d,f,g</sup>	-0,3	-4,7***
SPARCC <sup>h</sup> MRI Sacroiliac Joints <sup>d,i</sup>	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI Spine <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> Mittlere Veränderung gegenüber Baseline

<sup>e</sup> N = 91 Placebo und N = 87 Adalimumab

<sup>f</sup> hochsensitives C-reaktives Protein (mg/l)

<sup>g</sup> N = 73 Placebo und N = 70 Adalimumab

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

<sup>i</sup> N = 84 Placebo und Adalimumab

<sup>j</sup> N = 82 Placebo und N = 85 Adalimumab

\*\*\*, \*\*, \* statistisch signifikant mit p < 0,001; < 0,01 bzw. < 0,05 für alle Vergleiche von Adalimumab mit Placebo

In der offenen Fortsetzungsstudie konnte die Verbesserung der Anzeichen und Symptome unter der Behandlung mit Adalimumab bis Woche 156 aufrechterhalten werden.

### Hemmung der Entzündung

Eine signifikante Verbesserung der Anzeichen der Entzündung beider Iliosakralgelenke und der Wirbelsäule, gemessen mittels hs-CRP-Wert und MRT, konnte bei den mit Adalimumab behandelten Patienten bis Woche 156 bzw. 104 aufrechterhalten werden.

## Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit

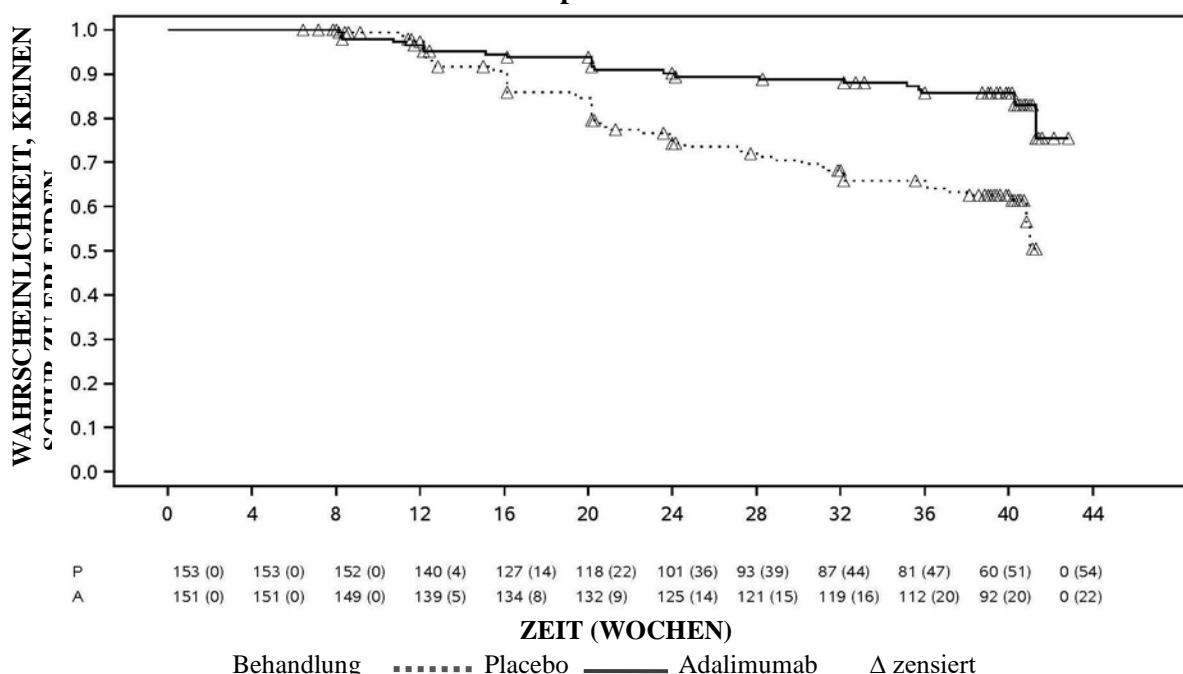
Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit wurden unter Anwendung der HAQ-S- und SF-36-Fragebögen geprüft. Im Vergleich zu Placebo zeigte Adalimumab von Studienbeginn bis Woche 12 eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung im HAQ-S-Gesamtscore und der körperlichen Funktionsfähigkeit (SF-36 *Physical Component Score* (PCS)). Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der körperlichen Funktionsfähigkeit konnte in der offenen Fortsetzungsstudie bis Woche 156 aufrechterhalten werden.

### nr-axSpA-Studie II

673 Patienten mit aktiver nr-axSpA (mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität [BASDAI] war 7,0), die auf  $\geq 2$  NSAR unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen vorlag, wurden in die offene Fortsetzungsphase der nr-axSpA-Studie II aufgenommen. Die Patienten erhielten jede zweite Woche adalimumab 40 mg für 28 Wochen. Alle Patienten hatten Anzeichen einer Entzündung des Iliosakralgelenkes oder der Wirbelsäule, die mittels MRT nachgewiesen wurden, oder erhöhte hs-CRP-Werte. Patienten, die während der offenen Fortsetzungsphase eine über mindestens 12 Wochen anhaltende Remission erreichten ( $N = 305$ ) ( $ASDAS < 1,3$  in Woche 16, 20, 24 und 28), wurden daraufhin randomisiert. Sie erhielten in einer doppelblinden, placebokontrollierten Phase weitere 40 Wochen lang (Gesamtdauer der Studie 68 Wochen) entweder weiterhin jede zweite Woche adalimumab 40 mg ( $n = 152$ ) oder Placebo ( $n = 153$ ). Studienteilnehmer, die in der doppelblinden Phase einen Schub bekamen, konnten für mindestens 12 Wochen eine Rescue-Therapie mit adalimumab 40 mg jede zweite Woche erhalten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war der Anteil an Patienten ohne Schub bis Woche 68. Ein Schub war definiert als  $ASDAS \geq 2,1$  bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Abstand von vier Wochen. In der doppelblinden Phase hatte ein höherer Anteil der Patienten unter adalimumab im Vergleich zu Patienten unter Placebo keinen Schub (70,4 % gegenüber 47,1 %,  $p < 0,001$ ) (Abbildung 1).

**Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Schub in der nr-axSpA-Studie II**



Hinweis: P = Placebo (Anzahl Risikopatienten (Schub)); A = Adalimumab (Anzahl Risikopatienten (Schub))

Von den 68 Patienten, die nach dem Absetzen einen Krankheitsschub erlitten, schlossen 65 Patienten die 12 Wochen der Rescue-Therapie mit adalimumab ab. Davon waren nach 12 Wochen erneuter Behandlung während der offenen Fortsetzungsphase 37 Patienten (56,9 %) wieder in Remission (ASDAS < 1,3).

Während der doppelblinden Phase zeigten in Woche 68 die Patienten unter durchgehender adalimumab -Behandlung gegenüber Patienten, die adalimumab abgesetzt hatten, eine statistisch signifikant größere Verbesserung der Anzeichen und Symptome der aktiven nr-axSpA (Tabelle 14).

**Tabelle 14**  
**Ansprechenraten bezüglich Wirksamkeit bei placebokontrollierter Phase der nr-axSpA-Studie II**

Doppelblinde Phase Ansprechen in Woche 68	Placebo n = 153	Adalimumab n = 152
ASAS <sup>a,b</sup> -20	47,1 %	70,4 % ***
ASAS <sup>a,b</sup> -40	45,8 %	65,8 % ***
ASAS <sup>a</sup> partielle Remission	26,8 %	42,1 % **
ASDAS <sup>c</sup> Inactive Disease	33,3 %	57,2 % ***
Partieller Schub <sup>d</sup>	64,1 %	40,8 % ***

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

<sup>b</sup> Als Ausgangswert gilt bei Patienten mit aktiver Erkrankung der Wert bei Beginn der offenen Phase.

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

<sup>d</sup> Ein partieller Schub ist definiert als ASDAS von  $\geq 1,3$  aber  $< 2,1$  bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten.

\*\*\*, \*\* Statistisch signifikant mit  $p < 0,001$  bzw.  $< 0,01$  für alle Vergleiche von adalimumab mit Placebo.

### *Psoriasis-Arthritis*

Adalimumab wurde bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver Psoriasis-Arthritis in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche in zwei placebokontrollierten Studien, PsA-Studien I und II, untersucht. In der PsA-Studie I wurden 313 erwachsene Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die Therapie mit nicht steroidalen Antirheumatika über 24 Wochen behandelt. Annähernd 50 % dieser Patienten erhielten Methotrexat. In der PsA-Studie II wurden 100 Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) über 12 Wochen behandelt. Nach Beendigung beider Studien traten 383 Patienten in eine offene Fortsetzungsstudie ein, in der 40 mg Adalimumab jede zweite Woche verabreicht wurde.

Aufgrund der geringen Anzahl untersuchter Patienten gibt es nur unzureichende Belege zur Wirksamkeit von Adalimumab bei Patienten mit einer der ankylosierenden Spondylitis ähnlichen Psoriasis-Arthropathie.

**Tabelle 15**  
**ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Psoriasis-Arthritis-Studien**  
**(prozentualer Anteil der Patienten)**

<b>Ansprechen</b>	<b>PsA-Studie I</b>		<b>PsA-Studie II</b>	
	<b>Placebo N = 162</b>	<b>Adalimumab N = 151</b>	<b>Placebo N = 49</b>	<b>Adalimumab N = 51</b>
ACR-20				
Woche 12	14 %	58 %***	16 %	39 %*
Woche 24	15 %	57 %***	-	-
ACR-50				
Woche 12	4 %	36 %***	2 %	25 %***
Woche 24	6 %	39 %***	-	-
ACR-70				
Woche 12	1 %	20 %***	0 %	14 %*
Woche 24	1 %	23 %***	-	-

\*\*\* p < 0,001 für alle Vergleiche von Adalimumab mit Placebo

\* p < 0,05 für alle Vergleiche von Adalimumab mit Placebo

- Nicht zutreffend

In der PsA-Studie I waren die ACR-Ansprechraten in Kombination mit Methotrexat bzw. ohne Methotrexat-Begleittherapie ähnlich. Die ACR-Ansprechraten wurden in der offenen Fortsetzungsstudie bis zu 136 Wochen aufrechterhalten.

In den Studien zur Psoriasis-Arthritis wurden die radiologischen Veränderungen bewertet. Zu Studienbeginn und zu Woche 24 während der doppelblinden Studienperiode, als die Patienten entweder Adalimumab oder Placebo erhielten sowie zu Woche 48, als alle Patienten offen Adalimumab erhielten, wurden Röntgenaufnahmen der Hände, Handgelenke und Füße angefertigt. Für die Auswertung wurde ein modifizierter *Total Sharp Score* (mTSS) verwendet, der die distalen Interphalangealgelenke mit einschloss (d. h. nicht identisch mit dem TSS, der bei der rheumatoïden Arthritis verwendet wurde).

Die Behandlung mit Adalimumab reduzierte das Fortschreiten der peripheren Gelenkzerstörung im Vergleich zu Placebo, gemessen anhand der Veränderung des mTSS zum Ausgangswert (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Diese betrug  $0,8 \pm 2,5$  bei der Placebogruppe (zu Woche 24) im Vergleich zu  $0,0 \pm 1,9$  (p < 0,001) bei der Adalimumab-Gruppe (zu Woche 48).

Von den mit Adalimumab behandelten Patienten ohne radiologische Progression von Studienbeginn an bis zu Woche 48 (n = 102) zeigten 84 % nach 144 Behandlungswochen immer noch keine radiologischen Veränderungen.

Die mit Adalimumab behandelten Patienten zeigten im Vergleich zur Placebogruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit zu Woche 24, die mittels HAQ und *Short Form Health Survey* (SF 36) beurteilt wurde. Die verbesserte körperliche Funktionsfähigkeit hielt während der offenen Fortsetzungsstudie über 136 Wochen an.

### *Psoriasis*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden bei erwachsenen Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis ( $\geq 10\%$  KOF-Beteiligung und *Psoriasis Area and Severity Index* [PASI]  $\geq 12$  oder  $\geq 10$ ) untersucht, die Kandidaten für eine systemische Therapie oder Phototherapie in randomisierten Doppelblindstudien waren. Von den in die Psoriasisstudien I und II aufgenommenen Patienten hatten 73 % zuvor schon eine systemische Therapie oder Phototherapie erhalten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer randomisierten Doppelblindstudie (Psoriasisstudie III) auch an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis mit

gleichzeitiger Hand- und/oder Fußpsoriasis untersucht, die Kandidaten für eine systemische Therapie waren.

In der Psoriasisstudie I (REVEAL) wurden 1.212 Patienten innerhalb von drei Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab, danach 40 mg jede zweite Woche, zu beginnen eine Woche nach der Induktionsdosis. Nach 16 Behandlungswochen traten Patienten mit mindestens PASI-75-Ansprechen (Verbesserung des PASI-Wertes um mindestens 75 % im Vergleich zum Ausgangswert) in Periode B ein und erhielten 40 mg Adalimumab unverblindet jede zweite Woche. Patienten, die bis Woche 33 mindestens ein PASI-75-Ansprechen aufrechterhielten und ursprünglich in Periode A randomisiert der aktiven Therapie zugewiesen worden waren, wurden in Periode C erneut randomisiert und erhielten 40 mg Adalimumab jede zweite Woche oder Placebo für weitere 19 Wochen. Für alle Behandlungsgruppen zusammen betrug der durchschnittliche Ausgangswert des PASI 18,9, und der Ausgangswert im *Physician's Global Assessment* (PGA) lag im Bereich zwischen „mittelschwer“ (53 % der Studienteilnehmer), „schwer“ (41 %) und „sehr schwer“ (6 %).

In der Psoriasisstudie II (CHAMPION) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab im Vergleich zu Methotrexat und Placebo bei 271 Patienten untersucht. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 16 Wochen entweder Placebo oder Methotrexat in einer Anfangsdosis von 7,5 mg und nachfolgender Dosisescalation auf eine Maximaldosis von bis zu 25 mg bis Woche 12, oder eine Adalimumab-Induktionsdosis von 80 mg, danach 40 mg jede zweite Woche (zu beginnen eine Woche nach der Induktionsdosis). Es liegen keine Daten eines Vergleichs von Adalimumab und Methotrexat über einen Behandlungszeitraum von mehr als 16 Wochen vor. Patienten, die Methotrexat erhalten und nach 8 und/oder 12 Wochen mindestens ein PASI-50-Ansprechen erreicht hatten, erhielten keine weitere Dosisescalation. Für alle Behandlungsgruppen zusammen betrug der durchschnittliche Ausgangswert des PASI 19,7 und der Ausgangswert des PGA lag im Bereich zwischen „leicht“ (< 1 %), „mittelschwer“ (48 %), „schwer“ (46 %) und „sehr schwer“ (6 %).

Patienten, die an allen Phase-II- und Phase-III-Psoriasisstudien teilnahmen, konnten in eine offene Fortsetzungsstudie aufgenommen werden, in der Adalimumab mindestens weitere 108 Wochen verabreicht wurde.

Ein primärer Endpunkt der Psoriasisstudien I und II war der Anteil der Patienten, die nach 16 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert ein PASI-75-Ansprechen erzielten (siehe Tabellen 16 und 17).

**Tabelle 16**  
**Psoriasisstudie I (REVEAL) - Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen**

	<b>Placebo N = 398 n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg jede zweite Woche N = 814 n (%)</b>
<b>≥ PASI-75a</b>	<b>26 (6,5)</b>	<b>578 (70,9)b</b>
<b>PASI-100</b>	<b>3 (0,8)</b>	<b>163 (20,0)b</b>
<b>PGA: erscheinungsfrei/minimal</b>	<b>17 (4,3)</b>	<b>506 (62,2)b</b>

<sup>a</sup> Prozentsatz Patienten mit PASI-75-Ansprechen wurde als prüfzentrumadjustierte Rate berechnet

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

**Tabelle 17**  
**Psoriasisstudie II (CHAMPION) - Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen**

	<b>Placebo</b> <b>N = 53</b> <b>n (%)</b>	<b>Methotrexat</b> <b>N = 110</b> <b>n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg jede zweite Woche</b> <b>N = 108</b> <b>n (%)</b>
<b>≥ PASI-75</b>	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
<b>PASI-100</b>	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
<b>PGA: erscheinungsfrei/minimal</b>	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. Methotrexat

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

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

In der Psoriasisstudie I erfuhren 28 % der Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen gezeigt hatten und in Woche 33 bei der erneuten Randomisierung der Placebogruppe zugeteilt worden waren, einen „Verlust des adäquaten Ansprechens“ (PASI-Wert nach Woche 33 bzw. in oder vor Woche 52, der im Vergleich zum Studienbeginn zu einem geringeren Ansprechen als PASI-50 führte bei einer gleichzeitigen Zunahme des PASI-Wertes um mindestens 6 Punkte im Vergleich zu Woche 33). Im Vergleich dazu erfuhren 5 % der Patienten, die weiterhin Adalimumab erhielten (p < 0,001), einen „Verlust des adäquaten Ansprechens“. Von den Patienten, welche nach der erneuten Randomisierung auf Placebo einen Verlust des adäquaten Ansprechens zeigten und anschließend in die offene Fortsetzungsphase eingeschlossen wurden, erzielten 38 % (25/66) bzw. 55 % (36/66) nach 12 bzw. 24 Wochen aktiver Therapie wieder ein PASI-75-Ansprechen.

Insgesamt 233 Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen in Woche 16 und Woche 33 gezeigt hatten, erhielten in der Psoriasisstudie I für 52 Wochen eine Adalimumab-Dauertherapie und wurden mit Adalimumab in der offenen Fortsetzungsstudie weiterbehandelt. Das PASI-75-Ansprechen bzw. das PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, war bei diesen Patienten nach weiteren 108 offenen Behandlungswochen (insgesamt 160 Wochen) 74,7 % bzw. 59,0 %. In einer *Non-Responder-Imputation(NRI)*-Analyse, in der alle Patienten als *Non-Responder* betrachtet wurden, die aus der Studie aufgrund von Nebenwirkungen oder mangelnder Wirksamkeit ausschieden oder bei denen die Dosis erhöht wurde, betrug bei diesen Patienten das PASI-75-Ansprechen bzw. das PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, nach weiteren 108 Wochen der offenen Fortsetzungsbehandlung (insgesamt 160 Wochen) 69,6 % bzw. 55,7 %.

Insgesamt 347 Patienten, die dauerhaft ansprachen, nahmen an einer Analyse einer Behandlungsunterbrechung und -wiederaufnahme in einer offenen Fortsetzungsstudie teil. Während der Phase der Behandlungsunterbrechung kehrten die Psoriasisymptome im Verlauf der Zeit mit einer durchschnittlichen Rückfallzeit von etwa 5 Monaten zurück (Verminderung des PGA auf „mittelschwer“ oder schlechter). Keiner dieser Patienten erfuhr einen *Rebound*-Effekt während der Unterbrechungsphase. Insgesamt 76,5 % (218/285) der Patienten, die in die Phase eintraten, in der die Behandlung wiederaufgenommen wurde, hatten 16 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung ein PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, unabhängig davon, ob sie während des Absetzens einen Rückfall hatten (69,1 % [123/178] bzw. 88,8 % [95/107] für Patienten, die während der Phase der Behandlungsunterbrechung einen Rückfall erlitten bzw. keinen Rückfall hatten). Es wurde ein ähnliches Sicherheitsprofil in der Phase, in der die Behandlung wiederaufgenommen wurde, beobachtet wie vor der Behandlungsunterbrechung.

Signifikante Verbesserungen des DLQI (Dermatology Life Quality Index) gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Placebo (Studien I und II) und Methotrexat (Studie II) wurden zu Woche 16 festgestellt. In Studie I verbesserten sich die Summenwerte der körperlichen und mentalen SF-36-Komponenten im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant.

In einer offenen Fortsetzungsstudie mit Patienten, bei denen wegen eines PASI-Ansprechens von unter 50 % die Dosis von 40 mg jede zweite Woche auf 40 mg wöchentlich gesteigert wurde, erzielten 26,4 % (92/349) bzw. 37,8 % (132/349) der Patienten ein PASI-75-Ansprechen in Woche 12 bzw. 24.

Die Psoriasisstudie III (REACH) verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab *versus* Placebo an 72 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis und Hand- und/oder Fußpsoriasis. Die Patienten erhielten 16 Wochen lang nach einer Anfangsdosis von 80 mg Adalimumab jede zweite Woche 40 mg Adalimumab (beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis) oder Placebo. Zu Woche 16 erreichte ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten, die Adalimumab erhielten, den PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ für die Hände und/oder Füße im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten (30,6 % *versus* 4,3 % [p = 0,014]).

Die Psoriasisstudie IV verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab *versus* Placebo an 217 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Nagel-Psoriasis. Nach einer Anfangsdosis von 80 mg Adalimumab erhielten die Patienten 26 Wochen lang jede zweite Woche 40 mg Adalimumab (beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis) oder Placebo. Im Anschluss erhielten sie über 26 weitere Wochen eine offene Adalimumab-Behandlung. Die Nagel-Psoriasis wurde anhand des Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), des Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) und des Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) beurteilt (siehe Tabelle 18). Adalimumab zeigte einen therapeutischen Nutzen bei Nagel-Psoriasis-Patienten mit unterschiedlichem Ausmaß der Hautbeteiligung (KOF ≥ 10 % (60 % der Patienten) sowie KOF < 10 % und ≥ 5 % (40 % der Patienten)).

**Tabelle 18**  
**Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Psoriasisstudie IV nach 16, 26 und 52 Wochen**

Endpunkt	Woche 16 placebokontrolliert		Woche 26 placebokontrolliert		Woche 52 offen
	Placebo N = 108	Adali- mumab 40 mg jede zweite Woche N = 109	Placebo N = 108	Adali- mumab 40 mg jede zweite Woche N = 109	Adalimumab 40 mg jede zweite Woche N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F erscheinungsfrei/minimal und Verbesserung um ≥ 2 Stufen (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Prozentuale Veränderung des NAPSI bei allen Fingernägeln (%)	-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

Die mit Adalimumab behandelten Patienten erreichten in Woche 26 statistisch signifikante Verbesserungen im DLQI verglichen mit Placebo.

#### *Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Erwachsenen*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien und in einer offenen Fortsetzungsstudie an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa (HS) untersucht. Diese Patienten wiesen eine Unverträglichkeit, eine Kontraindikation oder ein unzureichendes Ansprechen gegenüber einer systemischen antibiotischen Therapie nach einem mindestens 3-monatigen Behandlungsversuch auf.

Die Patienten in den Studien HS-I und HS-II waren in Hurley-Stadium II oder III der Krankheit mit mindestens 3 Abszessen oder entzündlichen Knoten.

In der Studie HS-I (PIONEER I) wurden 307 Patienten in 2 Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, danach 80 mg in Woche 2 und ab Woche 4 bis Woche 11 40 mg wöchentlich. Eine gleichzeitige Behandlung mit Antibiotika war während der Studie nicht erlaubt. Nach einer 12-wöchigen Behandlung wurden die Patienten, die in Periode A Adalimumab erhalten hatten, in Periode B erneut in eine von drei Behandlungsgruppen randomisiert (40 mg Adalimumab wöchentlich, 40 mg Adalimumab jede zweite Woche oder Placebo von Woche 12 bis Woche 35). Patienten, die in Periode A Placebo erhalten hatten, wurden einer Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich in Periode B zugeteilt.

In der Studie HS-II (PIONEER II) wurden 326 Patienten in 2 Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, danach 80 mg in Woche 2 und ab Woche 4 bis Woche 11 40 mg wöchentlich. 19,3 % der Patienten erhielten während der Studie eine fortgesetzte Basistherapie mit oralen Antibiotika. Nach einer 12-wöchigen Behandlung wurden die Patienten, die in Periode A Adalimumab erhalten hatten, in Periode B erneut in eine von drei Behandlungsgruppen randomisiert (40 mg Adalimumab wöchentlich, 40 mg Adalimumab jede zweite Woche oder Placebo von Woche 12 bis Woche 35). Patienten, die in Periode A Placebo erhalten hatten, wurden in Periode B der Placebogruppe zugeteilt.

Patienten, die an Studie HS-I oder HS-II teilgenommen hatten, waren für die Aufnahme in eine offene Fortsetzungsstudie geeignet, in der 40 mg Adalimumab wöchentlich verabreicht wurden. Die durchschnittliche Exposition lag in allen Adalimumab-Populationen bei 762 Tagen. Während aller drei Studien wendeten die Patienten täglich eine topische antiseptische Waschlösung an.

#### Klinisches Ansprechen

Die Verringerung der entzündlichen Läsionen und die Prävention einer Verschlimmerung der Abszesse und dränierenden Fisteln wurden anhand des Hidradenitis Suppurativa Clinical Response beurteilt (HiSCR; eine mindestens 50%ige Abnahme der Gesamtzahl an Abszessen und entzündlichen Knoten und keine Zunahme der Anzahl an Abszessen sowie der Anzahl an dränierenden Fisteln gegenüber Baseline). Die Verringerung der HS-bezogenen Hautschmerzen wurde mithilfe einer numerischen Bewertungsskala bei Patienten beurteilt, die auf einer Skala mit 11 Punkten zu Beginn der Studie einen Score von 3 oder höher aufwiesen.

Im Vergleich zu Placebo erreichte ein signifikant höherer Anteil der mit Adalimumab behandelten Patienten ein HiSCR-Ansprechen zu Woche 12. In Woche 12 wies ein signifikant höherer Anteil an Patienten in Studie HS-II eine klinisch relevante Verringerung der HS-bezogenen Hautschmerzen auf (siehe Tabelle 19). Bei den mit Adalimumab behandelten Patienten war das Risiko eines Krankheitsschubes während der ersten 12 Behandlungswochen signifikant reduziert.

**Tabelle 19**  
**Ergebnisse bezüglich Wirksamkeit nach 12 Wochen, Studie HS-I und HS-II**

	Studie HS-I		Studie HS-II	
	Placebo	40 mg Adalimumab wöchentlich	Placebo	40 mg Adalimumab wöchentlich
<b>Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)<sup>a</sup></b>	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)*	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %)***
<b>≥ 30 %ige Verringerung der Hautschmerzen<sup>b</sup></b>	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)***

\* p < 0,05, \*\*\* p < 0,001, Adalimumab gegenüber Placebo

<sup>a</sup> Unter allen randomisierten Patienten

<sup>b</sup> Unter den Patienten mit einer anfänglichen Einstufung der HS-bezogenen Hautschmerzen ≥ 3 auf Basis einer numerischen Bewertungsskala von 0 bis 10; 0 = keine Hautschmerzen, 10 = die schlimmsten vorstellbaren Hautschmerzen

Die Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich führte zu einer signifikanten Verringerung des Risikos einer Verschlimmerung von Abszessen und dränierenden Fisteln. Etwa doppelt soviele Patienten in der Placebogruppe wiesen im Vergleich zur Adalimumab-Gruppe in den ersten 12 Wochen der Studien HS-I und HS-II eine Verschlimmerung der Abszesse (23,0 % gegenüber 11,4 %) und dränierenden Fisteln (30,0 % gegenüber 13,9 %) auf.

In Woche 12 wurden gegenüber den Ausgangswerten im Vergleich zu Placebo größere Verbesserungen hinsichtlich der anhand des *Dermatology Life Quality Index* (DLQI; Studie HS-I und HS-II) gemessenen hautspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der anhand des *Treatment Satisfaction Questionnaire – Medication* (TSQM; Studie HS-I und HS-II) gemessenen allgemeinen Zufriedenheit der Patienten mit der medikamentösen Behandlung und der anhand des *Physical Component Summary Score* des SF-36-Fragebogens (Studie HS-I) gemessenen körperlichen Gesundheit festgestellt.

Unter den Patienten, die in Woche 12 mindestens teilweise auf die Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich angesprochen haben, war die HiSCR-Rate in Woche 36 höher bei Patienten, die weiterhin wöchentlich mit Adalimumab behandelt wurden, als bei Patienten, deren Dosisintervall auf jede zweite Woche verlängert wurde oder bei denen die Behandlung abgesetzt wurde (siehe Tabelle 20).

**Tabelle 20**  
**Anteil der Patienten<sup>a</sup> unter wöchentlicher Behandlung mit Adalimumab in Woche 12, die nach Neuzuweisung der Behandlung HiSCR<sup>b</sup> in Woche 24 und 36 erreichten**

	Placebo (Behandlungsabbruch) N = 73	Adalimumab 40 mg jede zweite Woche N = 70	Adalimumab 40 mg wöchentlich N = 70
<b>Woche 24</b>	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
<b>Woche 36</b>	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

<sup>a</sup> Patienten mit einem mindestens teilweisen Ansprechen auf 40 mg Adalimumab wöchentlich nach 12 Behandlungswochen.

<sup>b</sup> Patienten, die die im Prüfplan festgelegten Kriterien im Hinblick auf einen Verlust des Ansprechens oder keine Verbesserung erfüllten, mussten aus den Studien ausscheiden und wurden als *Non-Responder* gewertet.

Unter den Patienten, die in Woche 12 mindestens teilweise auf die Behandlung angesprochen haben und die weiterhin mit Adalimumab behandelt wurden, betrug die HiSCR-Rate in Woche 48 68,3 % und in Woche 96 65,1 %. Bei einer langfristigen Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich über 96 Wochen wurden keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit identifiziert.

Unter den Patienten in den Studien HS-I und HS-II, deren Behandlung mit Adalimumab in Woche 12 abgesetzt wurde, war die HiSCR-Rate 12 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich vergleichbar mit der Rate vor dem Absetzen der Behandlung (56,0 %).

#### *Morbus Crohn*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden bei über 1.500 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem Morbus Crohn (*Crohn's Disease Activity Index* (CDAI)  $\geq 220$  und  $\leq 450$ ) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit Aminosalicylaten, Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva war erlaubt, und bei 80 % der Patienten wurde mindestens eines dieser Medikamente fortgeführt.

Die Induktion einer klinischen Remission (definiert als CDAI  $< 150$ ) wurde in zwei Studien, MC-Studie I (CLASSIC I) und MC-Studie II (GAIN), untersucht. In der MC-Studie I wurden 299 Patienten, die zuvor nicht mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, in eine von vier Behandlungsgruppen randomisiert: Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Adalimumab in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2 sowie 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2. In der MC-Studie II wurden 325 Patienten, die nicht mehr ausreichend auf Infliximab ansprachen oder eine Unverträglichkeit gegenüber Infliximab zeigten, randomisiert und erhielten entweder 160 mg Adalimumab in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 oder Placebo in Woche 0 und 2. Patienten, bei denen sich primär keine Wirkung zeigte, wurden aus diesen Studien ausgeschlossen und nicht weiter untersucht.

Der Erhalt der klinischen Remission wurde in der MC-Studie III (CHARM) untersucht. In der offenen Induktionsphase der MC-Studie III erhielten 854 Patienten 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2. In Woche 4 wurden die Patienten randomisiert und erhielten entweder 40 mg alle zwei Wochen, 40 mg jede Woche oder Placebo über den gesamten Studienzeitraum von 56 Wochen. Patienten, die auf die Therapie ansprachen (Minderung des CDAI  $\geq 70$ ), wurden in Woche 4 stratifiziert und unabhängig von denen, die bis Woche 4 noch keine Wirkung zeigten, analysiert. Ein Ausschleichen der Glukokortikoide war ab der 8. Woche erlaubt.

Die klinischen Remissions- und Ansprechraten für die MC-Studie I und die MC-Studie II sind in Tabelle 21 aufgeführt.

**Tabelle 21**  
**Induktion der klinischen Remission und des Ansprechens**  
**(Prozent der Patienten)**

	MC-Studie I: Infliximab-naive Patienten			MC-Studie II: Infliximab-erfahrene Patienten	
	Placebo N = 74	Adali-mumab 80/40 mg N = 75	Adali-mumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
<b>Woche 4</b>					
<b>Klinische Remission</b>	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
<b>Klinisches Ansprechen (CR-100)</b>	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Alle p-Werte beziehen sich auf die paarweisen Vergleiche der Anteile für Adalimumab *versus* Placebo

\*  $p < 0,001$

\*\*  $p < 0,01$

Die Remissionsraten in Woche 8 für die Induktionsdosierung mit 160/80 mg und mit 80/40 mg waren vergleichbar, unter der Dosierung mit 160/80 mg wurden häufiger Nebenwirkungen beobachtet.

In Woche 4 zeigten in der MC-Studie III 58 % (499/854) der Patienten ein klinisches Ansprechen und wurden in der primären Analyse erfasst. Von diesen Patienten mit klinischem Ansprechen in Woche 4 hatten 48 % bereits zuvor TNF-Antagonisten erhalten. Die Raten der anhaltenden Remission und des Ansprechens sind in Tabelle 22 aufgeführt. Die Ergebnisse zur klinischen Remission waren weitgehend konstant, unabhängig davon, ob früher bereits ein TNF-Antagonist verabreicht wurde.

Adalimumab verringerte im Vergleich zu Placebo krankheitsbezogene Klinkaufenthalte und Operationen in Woche 56 signifikant.

**Tabelle 22**  
**Aufrechterhaltung der klinischen Remission und des Ansprechens**  
**(Prozent der Patienten)**

	Placebo	40 mg Adalimumab jede zweite Woche	40 mg Adalimumab jede Woche
<b>Woche 26</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klinische Remission	17 %	40 %*	47 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patienten in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage <sup>a</sup>	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
<b>Woche 56</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klinische Remission	12 %	36 %*	41 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patienten in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage <sup>a</sup>	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

\* p < 0,001 bezogen auf den Vergleich der Zahlen für Adalimumab *versus* Placebo

\*\* p < 0,02 bezogen auf den Vergleich der Zahlen für Adalimumab *versus* Placebo

<sup>a</sup> Von den Patienten, die Glukokortikoide zu Beginn erhalten haben

Bei den Patienten, die bis Woche 4 nicht angesprochen hatten, zeigte sich bei 43 % der mit Adalimumab behandelten Patienten in Woche 12 eine Wirkung im Vergleich zu 30 % der Placebopatienten. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine Fortsetzung der Therapie über die 12. Woche hinaus zeigte keine signifikant höhere Ansprechraten (siehe Abschnitt 4.2).

117 von 276 Patienten aus der MC-Studie I und 272 von 777 aus den MC-Studien II und III wurden mindestens 3 Jahre in einer offenen Studie mit Adalimumab weiterbehandelt. 88 bzw. 189 Patienten blieben weiterhin in klinischer Remission. Ein klinisches Ansprechen (CR-100) wurde bei 102 bzw. 233 Patienten erhalten.

#### Lebensqualität

In der MC-Studie I und der MC-Studie II zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung im krankheitsspezifischen IBDQ(*Inflammatory-Bowel-Disease-Questionnaire*)-Gesamtscore in Woche 4 bei Patienten, die in die Adalimumab-Gruppen 80/40 mg und 160/80 mg randomisiert wurden, im Vergleich zur Placebogruppe. Dasselbe zeigte sich in der MC-Studie III in Woche 26 und 56 in den Adalimumab-Behandlungsgruppen im Vergleich zur Placebogruppe.

### *Colitis ulcerosa*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab-Mehrfachdosen wurden bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (Mayo-Score 6 bis 12 mit Endoskopie-Subscore 2 bis 3) in randomisierten, doppelblind, placebokontrollierten Studien untersucht.

In der UC-I-Studie wurden 390 Patienten, die gegenüber TNF-Antagonisten naiv waren, randomisiert: sie erhielten entweder Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 oder 80 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Nach Woche 2 erhielten die Patienten in beiden Adalimumab-Armen jede zweite Woche 40 mg. Eine klinische Remission (definiert als Mayo-Score  $\leq 2$  mit keinem Subscore > 1) wurde in Woche 8 bewertet.

In der UC-II-Studie erhielten 248 Patienten 160 mg Adalimumab in Woche 0, 80 mg in Woche 2 und danach jede zweite Woche 40 mg und 246 Patienten erhielten Placebo. Die klinischen Ergebnisse wurden auf Einleitung einer Remission in Woche 8 und Bestehen der Remission in Woche 52 bewertet.

Eine klinische Remission zu einem statistisch signifikanten größeren Prozentsatz gegenüber Placebo erreichten Patienten mit einer Induktionsdosis von 160/80 mg Adalimumab in Woche 8 in der UC-I-Studie (18 % unter Adalimumab vs. 9 % unter Placebo;  $p = 0,031$ ) und UC-II-Studie (17 % unter Adalimumab vs. 9 % unter Placebo;  $p = 0,019$ ). In der UC-II-Studie waren unter Adalimumab-Behandlung 21/41 (51 %) Patienten, die in Woche 8 in Remission waren, in Woche 52 in Remission.

Tabelle 23 zeigt die Ergebnisse der gesamten Population aus der UC-II-Studie.

**Tabelle 23**  
**Ansprechen, Remission und Mukosaheilung in der UC-II-Studie**  
(prozentualer Anteil der Patienten)

	<b>Placebo</b>	<b>Adalimumab 40 mg jede zweite Woche</b>
<b>Woche 52</b>	<b>N = 246</b>	<b>N = 248</b>
Klinisches Ansprechen	18 %	30 %*
Klinische Remission	9 %	17 %*
Mukosaheilung	15 %	25 %*
Steroidfreie Remission für $\geq 90$ Tage <sup>a</sup>	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
<b>Woche 8 und 52</b>		
Anhaltendes Ansprechen	12 %	24 %**
Anhaltende Remission	4 %	8 %*
Anhaltende Mukosaheilung	11 %	19 %*

Klinische Remission bedeutet Mayo Score  $\leq 2$  mit keinem Subscore > 1;

Klinisches Ansprechen bedeutet eine Abnahme im Mayo-Score gegenüber Studienbeginn um  $\geq 3$  Punkte und  $\geq 30$  % plus eine Abnahme im rektalen Blutungs-Subscore [RBS]  $\geq 1$  oder einen absoluten RBS von 0 oder 1;

\*  $p < 0,05$  für Adalimumab *versus* Placebo paarweiser Vergleich der Anteile

\*\*  $p < 0,001$  für Adalimumab *versus* Placebo paarweiser Vergleich der Anteile

<sup>a</sup> Verabreichung von Glukokortikoiden zu Studienbeginn

Von den Patienten mit einem Ansprechen in Woche 8 sprachen in Woche 52 47 % an, waren 29 % in Remission, hatten 41 % eine Mukosaheilung und waren 20 % in steroidfreier Remission für  $\geq 90$  Tage.

Bei annähernd 40 % Patienten der UC-II-Studie hatte zuvor die Anti-TNF-Behandlung mit Infliximab versagt. Die Wirksamkeit von Adalimumab war bei diesen Patienten im Vergleich zu Patienten, die

Anti-TNF naiv waren, verringert. Unter den Patienten, bei denen zuvor eine Anti-TNF-Behandlung versagt hatte, wurde bei 3 % der Patienten, die Placebo erhalten hatten, und bei 10 % der Patienten, die Adalimumab erhalten hatten, in Woche 52 eine Remission erreicht.

Patienten aus den UC-I- und UC-II-Studien hatten die Möglichkeit, an einer offenen Langzeit-Fortsetzungsstudie (UC-III) teilzunehmen. Nach Behandlung mit Adalimumab über 3 Jahre waren 75 % (301/402) nach Partial-Mayo-Score weiterhin in klinischer Remission.

#### Hospitalisierungsraten

Innerhalb der 52 Wochen der Studien UC-I und UC-II wurden für den Adalimumab-Behandlungsarm im Vergleich zum Placeboarm niedrigere Raten bezüglich allgemeiner sowie Colitis-ulcerosa-bedingter Krankenhausaufenthalte beobachtet. Die Zahl an allgemeinen Hospitalisierungen betrug in der Adalimumab-Behandlungsgruppe 0,18 pro Patientenjahr gegenüber 0,26 pro Patientenjahr in der Placebogruppe, und die entsprechenden Zahlen für Colitis-ulcerosa-verursachte Hospitalisierungen waren 0,12 pro Patientenjahr gegenüber 0,22 pro Patientenjahr.

#### Lebensqualität

In der Studie UC-II resultierte die Behandlung mit Adalimumab in einer Verbesserung des *Inflammatory-Bowel-Disease-Questionnaire(IBDQ)-Score*.

#### Uveitis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in zwei randomisierten, doppelmaskierten, placebokontrollierten Studien (UV I und II) bei erwachsenen Patienten mit nicht infektiöser Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis beurteilt, ausgenommen Patienten mit isolierter Uveitis anterior. Die Patienten erhielten Placebo oder eine Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit einem nicht biologischen Immunsuppressivum war erlaubt.

In der Studie UV I wurden 217 Patienten untersucht, die trotz Behandlung mit Kortikosteroiden (Prednison oral in einer Dosierung von 10 bis 60 mg/Tag) eine aktive Uveitis aufwiesen. Alle Patienten erhielten bei Eintritt in die Studie 2 Wochen lang eine standardisierte Prednison-Dosis von 60 mg/Tag. Darauf folgte eine verpflichtende Steroidausschleichung, sodass die Kortikosteroide bis Woche 15 vollständig abgesetzt waren.

In der Studie UV II wurden 226 Patienten mit inaktiver Uveitis untersucht, die bei Baseline zur Kontrolle ihrer Erkrankung dauerhaft mit Kortikosteroiden behandelt werden mussten (Prednison oral 10 bis 35 mg/Tag). Danach folgte eine verpflichtende Steroidausschleichung, sodass die Kortikosteroide bis Woche 19 vollständig abgesetzt waren.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt beider Studien war die „Dauer bis zum Behandlungsversagen“. Das Behandlungsversagen wurde definiert durch eine Verschlechterung in einer der vier Komponenten: entzündliche Läsionen der Ader- und Netzhaut und/oder entzündliche Gefäßläsionen der Netzhaut, Grad der Vorderkammerzellen, Grad der Glaskörpertrübung und bestkorrigierter Visus (best corrected visual acuity, BCVA).

Die Patienten, die die Studien UV I und UV II abgeschlossen hatten, konnten in eine unkontrollierte Langzeit-Fortsetzungsstudie, mit einer ursprünglich geplanten Dauer von 78 Wochen, eingeschlossen werden. Die Patienten durften die Studienmedikation über die Woche 78 hinaus fortsetzen bis sie Zugang zu Adalimumab hatten.

#### Klinisches Ansprechen

Die Ergebnisse aus beiden Studien zeigten eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos eines Behandlungsversagens bei Patienten unter Behandlung mit Adalimumab gegenüber Patienten, die Placebo erhielten (siehe Tabelle 24). Beide Studien zeigten im Vergleich zu Placebo eine frühzeitig einsetzende und anhaltende Auswirkung von Adalimumab auf die Rate an Behandlungsversagen (siehe Abbildung 2).

**Tabelle 24**  
**Dauer bis zum Behandlungsversagen in den Studien UV I und UV II**

Auswertung Behandlung	N	Versagen N (%)	Dauer (Median) bis zum Versagen (Monate)	HR <sup>a</sup>	95 %-KI für HR <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 in der Studie UV I</b>						
Primäre Auswertung (ITT-Population)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
<b>Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 2 in der Studie UV II</b>						
Primäre Auswertung (ITT-Population)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	n. b. <sup>c</sup>	0,57	0,39; 0,84	0,004

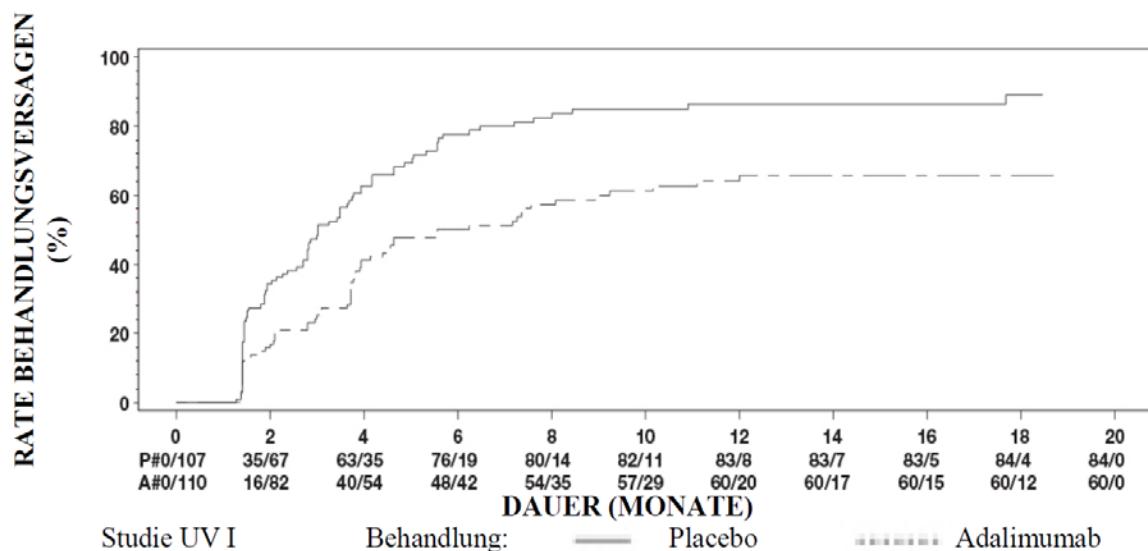
Hinweis: Ein Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 (Studie UV I) bzw. in oder nach Woche 2 (Studie UV II) wurde als Ereignis gewertet. Ein Ausscheiden aus anderen Gründen als Behandlungsversagen wurde zum Zeitpunkt des Ausscheidens zensiert.

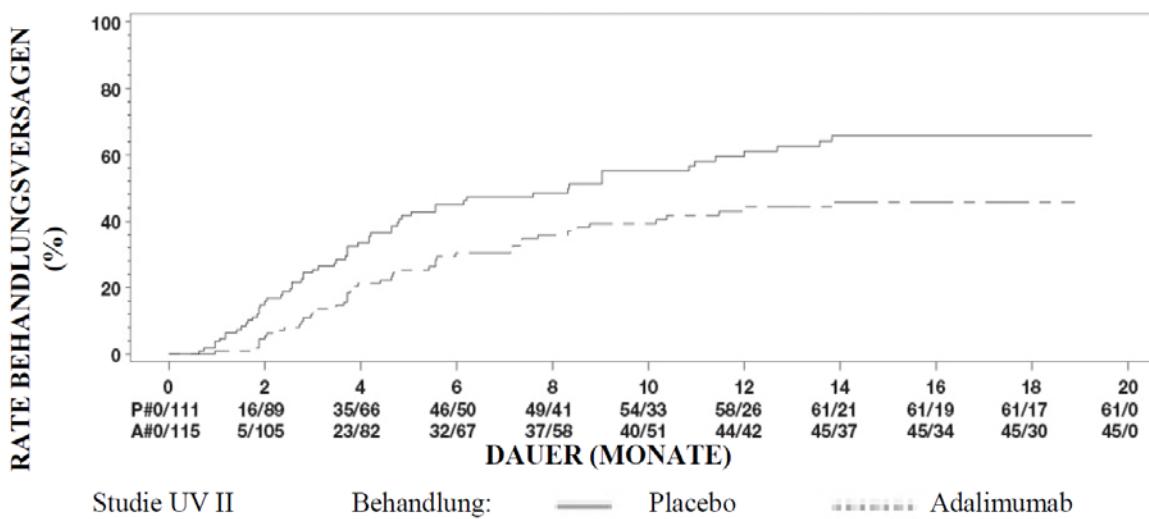
<sup>a</sup> HR von Adalimumab gegenüber Placebo der Cox-Regressionsanalyse mit Behandlung als Faktor.

<sup>b</sup> 2-seitiger p-Wert vom Log-Rank-Test.

<sup>c</sup> n. b. = nicht bestimmbar. Bei weniger als der Hälfte der Risikopatienten kam es zu einem Ereignis.

**Abb. 2**  
**Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 (Studie UV I) bzw. Woche 2 (Studie UV II)**





Hinweis: P# = Placebo (Anzahl an Ereignissen/Anzahl Risikopatienten); A# = Adalimumab (Anzahl an Ereignissen/Anzahl Risikopatienten)

In der Studie UV I wurden für jede Komponente des Behandlungsversagens statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Adalimumab gegenüber Placebo festgestellt. In der Studie UV II wurden statistisch signifikante Unterschiede nur für die Sehschärfe festgestellt, doch die Ergebnisse der anderen Komponenten fielen numerisch zugunsten von Adalimumab aus.

Von den 424 Studienteilnehmern, die in die unkontrollierte Langzeit-Fortsetzungsstudie von den Studien UV I und UV II eingeschlossen waren, erwiesen sich 60 Studienteilnehmer als nicht auswertbar (z. B. aufgrund von Abweichungen oder durch Komplikationen nachrangig einer diabetischen Retinopathie, die auf eine Operation des grauen Stars oder Glaskörperentfernung zurückzuführen waren). Sie wurden deshalb von der primären Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen. Von den 364 verbleibenden Patienten waren 269 Patienten (74 %) nach 78 Wochen noch auf Adalimumab-Therapie. Basierend auf dem betrachteten datenbasierten Ansatz waren 216 (80,3 %) Patienten symptomfrei (keine aktiven entzündlichen Läsionen, Grad der Vorderkammerzellen  $\leq 0,5+$ , Grad der Glaskörpertrübung  $\leq 0,5+$ ) mit einer einhergehenden Steroiddosis  $\leq 7,5$  mg pro Tag und 178 (66,2 %) waren in einer steroid-freien Ruhephase. In Woche 78 wurde bei 88,6 % der Augen der bestkorrigierte Visus (*best corrected visual acuity, BCVA*) entweder verbessert oder erhalten (< 5 Zeichen der Verschlechterung). Die Daten, die über die Woche 78 hinaus erhoben wurden, waren im Allgemeinen übereinstimmend mit diesen Daten, aber die Anzahl von eingeschlossenen Studienteilnehmern war nach dieser Zeit zurückgegangen. Ursächlich für die vorzeitige Beendigung der Studie waren in 18 % der Fälle das Auftreten von Nebenwirkungen und in 8 % der Fälle ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung mit Adalimumab.

### Lebensqualität

In beiden klinischen Studien wurde die Therapiebewertung aus Patientensicht (patient reported outcome, PRO) hinsichtlich des Sehvermögens mithilfe des NEI VFQ-25 beurteilt. Bei den meisten Subscores fielen die Ergebnisse numerisch zugunsten von Adalimumab aus. Ein statistisch signifikanter mittlerer Unterschied bestand in der Studie UV I beim allgemeinen Sehvermögen, bei Augenschmerzen, Nahsicht, mentaler Gesundheit und dem Gesamtscore, in der Studie UV II beim allgemeinen Sehvermögen und der mentalen Gesundheit. Weitere Wirkungen in Bezug auf das Sehvermögen fielen in der Studie UV I beim Farbsehen und in der Studie UV II beim Farbsehen, dem peripheren Sehen und der Nahsicht numerisch nicht zugunsten von Adalimumab aus.

### Immunogenität

Unter der Behandlung mit Adalimumab kann es zur Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern kommen. Die Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern ist mit einer erhöhten Clearance und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab verbunden. Zwischen der Anwesenheit von Anti-

Adalimumab-Antikörpern und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen gibt es keinen offensichtlichen Zusammenhang.

### Kinder und Jugendliche

#### *Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)*

##### Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in zwei Studien (pJIA I und II) an Kindern mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis oder polyartikulärem Verlauf untersucht, die zu Erkrankungsbeginn verschiedene Subtypen der juvenilen idiopathischen Arthritis aufwiesen (am häufigsten waren Rheumafaktor negative oder positive Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis).

##### pJIA I

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie an 171 Kindern und Jugendlichen (4 – 17 Jahre alt) mit polyartikulärer JIA untersucht. In der offenen Einleitungsphase (OL LI) wurden die Patienten in zwei Gruppen stratifiziert: mit Methotrexat (MTX) behandelte oder nicht mit MTX behandelte Patienten. Patienten, die im Nicht-MTX-Arm waren, waren entweder MTX-naiv oder MTX war mindestens zwei Wochen vor Verabreichung der Studienmedikation abgesetzt worden. Die Patienten erhielten stabile Dosen von nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) und/oder Prednison ( $\leq 0,2 \text{ mg/kg/Tag}$  oder maximal 10 mg/Tag). In der OL-LI-Phase erhielten alle Patienten 16 Wochen lang 24 mg/m<sup>2</sup> bis zu einer Maximaldosis von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche. Die Patientenverteilung nach Alter und minimaler, mittlerer und maximaler Dosis, wie sie während der OL-LI-Phase verabreicht wurde, ist in Tabelle 25 dargestellt.

**Tabelle 25**  
**Patientenverteilung nach Alter und verabreichter Adalimumab-Dosis während der**  
**OL-LI-Phase**

Altersgruppe	Patientenzahl zu Studienbeginn N (%)	Minimale, mittlere und maximale Dosis
4 bis 7 Jahre	31 (18,1)	10, 20 und 25 mg
8 bis 12 Jahre	71 (41,5)	20, 25 und 40 mg
13 bis 17 Jahre	69 (40,4)	25, 40 und 40 mg

Die Patienten, die ein pädiatrisches ACR-30-Ansprechen in Woche 16 zeigten, waren für die Randomisierung in die doppelblinde (DB-)Studienphase geeignet und erhielten entweder Adalimumab (24 mg/m<sup>2</sup> bis zu einer maximalen Einzeldosis von 40 mg) oder Placebo jede zweite Woche für weitere 32 Wochen oder bis zu einem Wiederaufflammen der Erkrankung. Kriterien für ein Wiederaufflammen der Erkrankung waren definiert als eine Verschlechterung von  $\geq 30\%$  im Vergleich zu Studienbeginn bei  $\geq 3$  von 6 pädiatrischen ACR-*Core*-Kriterien,  $\geq 2$  aktive Gelenke und eine Verbesserung von  $> 30\%$  in nicht mehr als einem der 6 Kriterien. Nach 32 Wochen oder bei Wiederaufflammen der Erkrankung waren die Patienten für die Überführung in die offene Fortsetzungsphase (OLE) geeignet.

**Tabelle 26**  
**Pädiatrisches ACR-30-Ansprechen in der JIA-Studie**

Studienarm Phase	MTX		Ohne MTX	
OL-LI 16 Wochen				
Pädiatrisches ACR-30-Ansprechen (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Ergebnisse zur Wirksamkeit				
Doppelblind 32 Wochen	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Wiederaufflammen der Erkrankung nach 32 Wochen <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>
Mediane Zeit bis zum Wiederaufflammen der Erkrankung	> 32 Wochen	20 Wochen	> 32 Wochen	14 Wochen

<sup>a</sup> Pädiatrisches ACR-30/50/70-Ansprechen in Woche 48 war signifikant größer als bei mit Placebo behandelten Patienten

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

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

Unter den Patienten, die in Woche 16 (n = 144) ansprachen, wurde das pädiatrische ACR-30/50/70/90-Ansprechen für bis zu 6 Jahre in der OLE-Phase bei denjenigen aufrechterhalten, die Adalimumab während der ganzen Studie über erhielten. Insgesamt wurden 19 Patienten (11 zu Studienbeginn in der Altersgruppe von 4 bis 12 Jahren und 8 zu Studienbeginn in der Altersgruppe von 13 bis 17 Jahren) 6 Jahre oder länger behandelt.

Das Gesamtansprechen bei der Kombinationstherapie von Adalimumab und MTX war allgemein besser, und weniger Patienten entwickelten Antikörper im Vergleich zur Adalimumab-Monotherapie. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse wird der Einsatz von Adalimumab in Kombination mit MTX empfohlen. Bei Patienten, bei denen der MTX-Einsatz nicht geeignet ist, wird eine Monotherapie mit Adalimumab empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

## pJIA II

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer offenen, multizentrischen Studie an 32 Kleinkindern/Kindern (im Alter von 2 – < 4 Jahren oder im Alter von 4 Jahren und älter mit einem Körpergewicht < 15 kg) mit mittelschwerer bis schwerer aktiver polyartikulärer JIA untersucht. Die Patienten erhielten als Einzeldosis mittels subkutaner Injektion mindestens 24 Wochen lang jede zweite Woche 24 mg Adalimumab/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) bis zu einer maximalen Dosis von 20 mg. Während der Studie verwendeten die meisten Patienten eine MTX-Begleittherapie, die Anwendung von Glukokortikoiden oder NSARs wurde seltener berichtet.

In Woche 12 und Woche 24 betrug unter Auswertung der beobachteten Daten das pädiatrische ACR-30-Ansprechen 93,5 % bzw. 90,0 %. Die Anteile an Patienten mit pädiatrischem ACR-50/70/90-Ansprechen betrugen 90,3 %/61,3 %/38,7 % bzw. 83,3 %/73,3 %/36,7 % in Woche 12 und Woche 24. Von den Patienten, die in Woche 24 ein pädiatrisches ACR-30-Ansprechen zeigten (n = 27 von 30 Patienten), wurde das pädiatrische ACR-30-Ansprechen bis zu 60 Wochen in der OLE-Phase bei den Patienten aufrechterhalten, die Adalimumab über diesen Zeitraum erhalten. Insgesamt wurden 20 Patienten 60 Wochen oder länger behandelt.

## Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie bei 46 pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 bis 17 Jahren) mit mittelschwerer

Enthesitis-assozierter Arthritis untersucht. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten 12 Wochen lang entweder 24 mg Adalimumab/m<sup>2</sup> KOF bis zu maximal 40 mg Adalimumab oder Placebo jede zweite Woche. Der doppelblinden Phase folgte eine offene Fortsetzungsphase (OL). Während dieser Zeit erhielten die Patienten subkutan bis zu weiteren 192 Wochen jede zweite Woche 24 mg Adalimumab/m<sup>2</sup> (KOF) bis zu maximal 40 mg Adalimumab. Der primäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung in der Anzahl der aktiven Gelenke mit Arthritis (Schwellung nicht als Folge von Deformierung oder Gelenke mit Bewegungsverlust plus Schmerzen und/oder Druckschmerzempfindlichkeit) zu Woche 12 gegenüber dem Therapiebeginn. Er wurde mit einer durchschnittlichen prozentualen Abnahme von -62,6 % (Median der prozentualen Abnahme – 88,9 %) bei Patienten in der Adalimumab-Gruppe im Vergleich zu -11,6 % (Median der prozentualen Abnahme – 50 %) bei Patienten in der Placebogruppe erreicht. Die Verbesserung in der Anzahl der aktiven Gelenke mit Arthritis wurde während der OL-Phase bis Woche 156 für 26 von 31 (84 %) Patienten der Adalimumab-Gruppe, die in der Studie verblieben sind, aufrechterhalten. Obwohl statistisch nicht signifikant, zeigte die Mehrheit der Patienten eine klinische Verbesserung bei den sekundären Endpunkten, wie z. B. Anzahl der Stellen mit Enthesitis, Anzahl schmerzempfindlicher Gelenke (TJC), Anzahl geschwollener Gelenke (SJC), pädiatrisches ACR-50-Ansprechen und pädiatrisches ACR-70-Ansprechen.

#### *Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen*

Die Wirksamkeit von Adalimumab wurde in einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie mit 114 pädiatrischen Patienten ab 4 Jahren mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis untersucht, deren topische Therapie und Heliotherapie oder Phototherapie unzureichend war (schwere chronische Plaque-Psoriasis ist definiert durch einen PGA ≥ 4 oder > 20 % KOF-Beteiligung oder > 10 % KOF-Beteiligung mit sehr dicken Läsionen oder PASI ≥ 20 oder ≥ 10 mit klinisch relevanter Beteiligung von Gesicht, Genitalbereich oder Händen/Füßen).

Patienten erhielten Adalimumab 0,8 mg/kg jede zweite Woche (bis zu 40 mg), 0,4 mg/kg jede zweite Woche (bis zu 20 mg) oder Methotrexat 0,1 – 0,4 mg/kg wöchentlich (bis zu 25 mg). In Woche 16 hatten mehr Patienten, die in die Adalimumab-Gruppe mit 0,8 mg/kg randomisiert waren, positive Wirksamkeitsnachweise (z. B. PASI-75) als jene, die in die Gruppe mit 0,4 mg/kg jede zweite Woche oder in die MTX-Gruppe randomisiert waren.

**Tabelle 27**  
**Wirksamkeitsergebnisse bei pädiatrischer Plaque-Psoriasis in Woche 16**

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

<sup>a</sup> MTX = Methotrexat

<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

Bei Patienten, die PASI-75 und einen PGA, definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, erreichten, wurde die Behandlung bis zu 36 Wochen lang abgesetzt. Diese Patienten wurden dahingehend beobachtet, ob sie einen Rückfall erlitten (z. B. Verschlechterung des PGA um mindestens zwei Grade). Die Behandlung der Patienten wurde dann wieder mit 0,8 mg Adalimumab/kg jede zweite Woche für weitere 16 Wochen aufgenommen. Die Ansprechraten, die während der erneuten Behandlung beobachtet wurden, waren vergleichbar mit denen in der vorherigen doppelblinden Phase: PASI-75-Ansprechen von 78,9 % (15 von 19 Patienten) und PGA (definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“) von 52,6 % (10 von 19 Patienten).

In der offenen Fortsetzungsphase der Studie wurden für bis zu weiteren 52 Wochen ein PASI-75-Ansprechen und PGA, definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, aufrechterhalten; es gab keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit.

#### *Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Jugendlichen*

Es gibt keine klinischen Studien mit Adalimumab bei jugendlichen Patienten mit HS. Es ist zu erwarten, dass Adalimumab bei der Behandlung von jugendlichen Patienten mit HS wirksam ist, da die Wirksamkeit und die Dosis-Wirkungsbeziehung bei erwachsenen HS-Patienten nachgewiesen wurde und es wahrscheinlich ist, dass Krankheitsverlauf, Pathophysiologie und Arzneimittelwirkungen bei gleicher Exposition im Wesentlichen ähnlich sind wie bei Erwachsenen. Die Sicherheit der empfohlenen Adalimumab-Dosis bei Jugendlichen mit HS basiert auf dem indikationsübergreifenden Sicherheitsprofil von Adalimumab bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen bei ähnlicher Dosierung oder häufigerer Gabe (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen*

Adalimumab wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden klinischen Studie untersucht, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Induktions- und Dauertherapie zu evaluieren. Es wurden 192 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 6 und einschließlich 17 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn (MC), definiert als pädiatrischer Morbus-Crohn-Aktivitätsindex(PCDAI)-Score > 30, eingeschlossen. Die Dosis war abhängig vom Körpergewicht (< 40 kg oder ≥ 40 kg). Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine konventionelle MC-Therapie (einschließlich eines Glukokortikoids und/oder eines Immunsuppressivums) versagt hatte; es wurden auch Patienten eingeschlossen, die unter Infliximab-Therapie einen Verlust des klinischen Ansprechens oder eine Unverträglichkeit entwickelt hatten.

Alle Patienten erhielten eine offene Induktionstherapie mit einer Dosis auf Basis des Körpergewichts zu Studienbeginn: 160 mg zu Woche 0 und 80 mg zu Woche 2 für Patienten ≥ 40 kg bzw. 80 mg und 40 mg für Patienten < 40 kg.

Zu Woche 4 wurden die Patienten 1:1 auf Basis des derzeitigen Körpergewichts entweder einem Behandlungsschema mit niedriger Dosis oder Standarddosis nach dem Zufallsprinzip zugeteilt (siehe Tabelle 28).

**Tabelle 28**  
**Erhaltungsdosis**

Patientengewicht	Niedrige Dosis	Standarddosis
< 40 kg	10 mg jede zweite Woche	20 mg jede zweite Woche
≥ 40 kg	20 mg jede zweite Woche	40 mg jede zweite Woche

#### Ergebnisse zur Wirksamkeit

Der primäre Endpunkt der Studie war die klinische Remission zu Woche 26, definiert als PCDAI-Score ≤ 10.

Die Raten zur klinischen Remission und zum klinischen Ansprechen (definiert als Verringerung im PCDAI-Score um mindestens 15 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn) sind in Tabelle 29 dargestellt. Die Raten zum Absetzen von Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva zeigt Tabelle 30.

**Tabelle 29**  
**Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen**  
**Klinische Remission und Ansprechen nach PCDAI**

	Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche N = 93	Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche N = 95	p-Wert*
<b>Woche 26</b>			
Klinische Remission	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinisches Ansprechen	59,1 %	48,4 %	0,073
<b>Woche 52</b>			
Klinische Remission	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinisches Ansprechen	41,9 %	28,4 %	0,038

\* p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis

**Tabelle 30**  
**Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen**  
**Absetzen von Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva und Remission von Fisteln**

	Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche	Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche	p-Wert <sup>1</sup>
<b>Abgesetzte Glukokortikoide</b>	<b>N = 33</b>	<b>N = 38</b>	
Woche 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Woche 52	69,7 %	60,5 %	0,420
<b>Absetzen von Immunsuppressiva<sup>2</sup></b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	
Woche 52	30,0 %	29,8 %	0,983
<b>Fistelremission<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	
Woche 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Woche 52	40,0 %	23,8 %	0,303

<sup>1</sup> p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis

<sup>2</sup> Behandlung mit Immunsuppressiva konnte nach Ermessen des Prüfers erst zu oder nach

Woche 26 beendet werden, wenn der Patient das Kriterium für ein klinisches Ansprechen erfüllte

<sup>3</sup> Definiert als Verschluss aller zum Zeitpunkt des Studienbeginns drainierender Fisteln, nachgewiesen an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Studienverlauf

Statistisch signifikante Zunahmen (Verbesserungen) im Vergleich zum Studienbeginn wurden im Body-Mass-Index und der Körpergröße zu Woche 26 und Woche 52 für beide Behandlungsgruppen beobachtet.

Statistisch und klinisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zum Studienbeginn wurden auch in beiden Behandlungsgruppen für die Parameter zur Lebensqualität (einschließlich IMPACT III) beobachtet.

Einhundert Patienten (n = 100) der Studie zu pädiatrischem Morbus Crohn setzten diese in einer offenen Fortsetzungsphase zur Langzeitanwendung fort. Nach 5 Jahren unter Adalimumab-Therapie wiesen 74 % (37/50) der 50 in der Studie verbliebenen Patienten weiterhin eine klinische Remission und 92,0 % (46/50) ein klinisches Ansprechen nach PCDAI auf.

#### *Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten doppelblinden Studie bei 93 Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa (Mayo-Score 6 bis 12 mit Endoskopie-Subscore 2 bis 3,

bestätigt durch zentral ausgewertete endoskopische Aufnahmen) und unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber konventionellen Therapien untersucht. Bei etwa 16 % der Patienten der Studie hatte zuvor eine Anti-TNF-Behandlung versagt. Bei Patienten, die bei Aufnahme in die Studie Kortikosteroide erhielten, war ein Ausschleichen nach Woche 4 erlaubt.

In der Induktionsphase der Studie wurden 77 Patienten im Verhältnis 3 : 2 randomisiert und erhielten eine doppelblinde Behandlung mit Adalimumab: eine Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 bzw. 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2. Beide Behandlungsarme erhielten 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und Woche 6. Nach einer Änderung des Studiendesigns erhielten die verbleibenden 16 Patienten, die in die Induktionsphase aufgenommen wurden, eine offene Behandlung mit Adalimumab in der Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2.

In Woche 8 wurden 62 Patienten, die nach Partial-Mayo-Score (PMS, definiert als Abnahme um  $\geq 2$  Punkte und  $\geq 30\%$  gegenüber Baseline) ein klinisches Ansprechen aufwiesen, im Verhältnis 1 : 1 randomisiert und erhielten eine doppelblinde Erhaltungstherapie mit Adalimumab in einer Dosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich oder jede zweite Woche. Vor der Änderung des Studiendesigns wurden 12 weitere Patienten, die nach PMS ein klinisches Ansprechen aufwiesen, randomisiert und erhielten Placebo, wurden aber nicht in die konfirmatorische Auswertung zur Wirksamkeit einbezogen.

Ein Krankheitsschub wurde definiert als Zunahme des PMS um mindestens 3 Punkte (bei Patienten mit einem PMS von 0 – 2 in Woche 8), mindestens 2 Punkte (bei Patienten mit einem PMS von 3–4 in Woche 8) oder mindestens 1 Punkt (bei Patienten mit einem PMS von 5 – 6 in Woche 8).

Patienten, die in oder nach Woche 12 die Kriterien für einen Krankheitsschub erfüllten, wurden randomisiert und erhielten entweder eine erneute Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) oder eine Dosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) und führten anschließend die Behandlung in ihrer jeweiligen Erhaltungsdosis fort.

#### *Ergebnisse zur Wirksamkeit*

Die kopräären Endpunkte der Studie waren die klinische Remission nach PMS (definiert als PMS  $\leq 2$  und kein einzelner Subscore  $> 1$ ) in Woche 8 und die klinische Remission nach vollständigem Mayo-Score (Full Mayo Score, FMS, definiert als Mayo-Score von  $\leq 2$  und kein einzelner Subscore  $> 1$ ) in Woche 52 bei Patienten, die in Woche 8 ein klinisches Ansprechen nach PMS erreichten. Die Raten der klinischen Remission nach PMS in Woche 8 für Patienten in jedem der Behandlungsarme mit doppelblinder Adalimumab-Induktionstherapie sind in Tabelle 31 dargestellt.

**Tabelle 31**  
**Klinische Remission nach PMS in Woche 8**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup> maximal 160 mg in Woche 0/ Placebo in Woche 1 N = 30</b>	<b>Adalimumab<sup>b, c</sup> maximal 160 mg in Woche 0 und Woche 1 N = 47</b>
Klinische Remission	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2

<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2

<sup>c</sup> Ohne Patienten unter offener Adalimumab-Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2

Hinweis 1: Beide Behandlungsarme mit Induktionsphase erhielten 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und Woche 6.

Hinweis 2: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 8 wurden als Patienten gewertet, die den Endpunkt nicht erreichten.

In Woche 52 wurden bei den Patienten, die Adalimumab doppelblind in der Erhaltungsdosis von maximal 40 mg (0,6 mg/kg) jede zweite Woche bzw. maximal 40 mg (0,6 mg/kg) wöchentlich erhielten, die klinische Remission nach FMS bei Respondern in Woche 8, das klinische Ansprechen nach FMS (definiert als Abnahme des Mayo-Score um  $\geq 3$  Punkte und  $\geq 30\%$  gegenüber Baseline) bei Respondern in Woche 8, die Mukosaheilung (definiert als endoskopischer Mayo-Subscore von  $\leq 1$ ) bei Respondern in Woche 8, die klinische Remission nach FMS bei Patienten in Remission in Woche 8 sowie der Anteil der Studienteilnehmer in kortikosteroidfreier Remission nach FMS bei Respondern in Woche 8 beurteilt (Tabelle 32).

**Tabelle 32**  
**Ergebnisse zur Wirksamkeit in Woche 52**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup> maximal 40 mg jede zweite Woche N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>b</sup> maximal 40 mg wöchentlich N = 31</b>
Klinische Remission bei PMS-Respondern in Woche 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinisches Ansprechen bei PMS-Respondern in Woche 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Mukosaheilung bei PMS-Respondern in Woche 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinische Remission bei Patienten in PMS-Remission in Woche 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Kortikosteroidfreie Remission bei PMS-Respondern in Woche 8 <sup>c</sup>	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)

<sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche

<sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich

<sup>c</sup> Bei Patienten, die bei Baseline begleitend Kortikosteroide erhielten

Hinweis: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 52 oder die randomisiert einer erneuten Induktionstherapie oder der Erhaltungstherapie zugeteilt wurden, wurden hinsichtlich der Endpunkte in Woche 52 als Non-Responder gewertet.

Weitere explorative Wirksamkeitsendpunkte umfassten das klinische Ansprechen nach Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) (definiert als Abnahme des PUCAI um  $\geq 20$  Punkte gegenüber Baseline) und die klinische Remission nach PUCAI (definiert als PUCAI < 10) in Woche 8 und Woche 52 (Tabelle 33).

**Tabelle 33**  
**Ergebnisse zu den explorativen Endpunkten nach PUCAI**

	<b>Woche 8</b>	
	<b>Adalimumab<sup>a</sup></b> <b>maximal 160 mg in Woche 0/</b> <b>Placebo in Woche 1</b> N = 30	<b>Adalimumab<sup>b,c</sup></b> <b>maximal of 160 mg in Woche 0</b> <b>und Woche 1</b> N = 47
Klinische Remission nach PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinisches Ansprechen nach PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	<b>Woche 52</b>	
	<b>Adalimumab<sup>d</sup></b> <b>maximal 40 mg jede zweite Woche</b> N = 31	<b>Adalimumab<sup>e</sup></b> <b>maximal 40 mg wöchentlich</b> N = 31
Klinische Remission nach PUCAI bei PMS-Respondern in Woche 8	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinisches Ansprechen nach PUCAI bei PMS-Respondern in Woche 8	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2  
<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2  
<sup>c</sup> Ohne Patienten unter offener Adalimumab-Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2  
<sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche  
<sup>e</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich  
Hinweis 1: Beide Behandlungsarme mit Induktionsphase erhielten 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und Woche 6.  
Hinweis 2: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 8 wurden als Patienten gewertet, die die Endpunkte nicht erreichten.  
Hinweis 3: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 52 oder die randomisiert einer erneuten Induktionstherapie oder der Erhaltungstherapie zugewiesen wurden, wurden hinsichtlich der Endpunkte in Woche 52 als Non-Responder gewertet.

Von den mit Adalimumab behandelten Patienten, die während der Erhaltungsphase eine erneute Induktionstherapie erhielten, erreichten 2 von 6 (33 %) in Woche 52 ein klinisches Ansprechen nach FMS.

#### Lebensqualität

In den mit Adalimumab behandelten Behandlungsarmen wurden bei den Scores zu IMPACT-III und WPAI (Work Productivity and Activity Impairment) der betreuenden Personen klinisch bedeutsame Verbesserungen gegenüber Baseline beobachtet. Klinisch bedeutsame Zunahmen (Verbesserungen) der Wachstumsgeschwindigkeit (Körperlänge) gegenüber Baseline wurden in den Behandlungsarmen beobachtet, die Adalimumab erhielten, und klinisch bedeutsame Zunahmen (Verbesserungen) des Body-Mass-Index gegenüber Baseline wurden bei Studienteilnehmern unter der hohen Erhaltungsdosis von maximal 40 mg (0,6 mg/kg) wöchentlich beobachtet.

### *Uveitis bei Kindern und Jugendlichen*

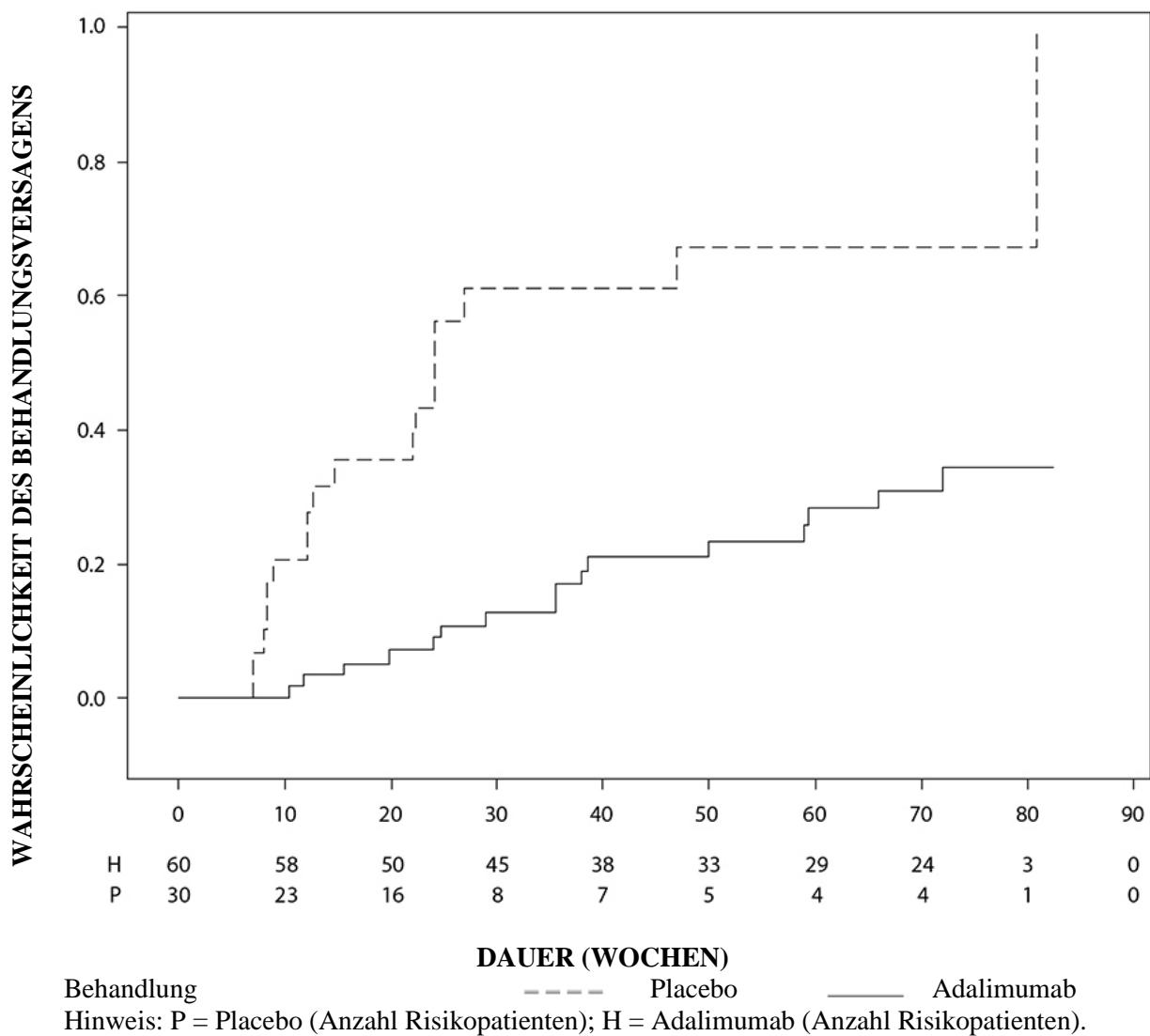
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer randomisierten, doppelmaskierten, kontrollierten Studie mit 90 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit aktiver JIA-assozierter nicht infektiöser Uveitis anterior untersucht, die mindestens 12 Wochen lang nicht auf die Behandlung mit Methotrexat angesprochen hatten. Die Patienten erhielten alle zwei Wochen entweder Placebo oder 20 mg Adalimumab (sofern < 30 kg) oder 40 mg Adalimumab (sofern  $\geq 30$  kg) jeweils in Kombination mit ihrer Ausgangsdosis Methotrexat.

Der primäre Endpunkt war die „Dauer bis zum Behandlungsversagen“. Das Behandlungsversagen wurde definiert durch eine Verschlechterung oder eine gleichbleibende Nichtverbesserung der Augenentzündung, eine teilweise Verbesserung mit Entstehung von anhaltenden Augenbegleiterkrankungen oder eine Verschlechterung von Augenbegleiterkrankungen, eine nicht erlaubte Verwendung von Begleitmedikationen oder eine Unterbrechung der Behandlung für einen längeren Zeitraum.

#### Klinisches Ansprechen

Adalimumab verzögerte signifikant die Zeit bis zum Behandlungsversagen im Vergleich zu Placebo (siehe Abbildung 3,  $P < 0,0001$  beim *Log-Rank-Test*). Die mittlere Zeit bis zum Behandlungsversagen lag bei 24,1 Wochen für Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, während die mittlere Zeit für das Behandlungsversagen für mit Adalimumab behandelte Patienten nicht abschätzbar war, da weniger als die Hälfte dieser Patienten ein Behandlungsversagen erfahren haben. Adalimumab verminderte signifikant das Risiko eines Behandlungsversagens um 75 % im Vergleich zu Placebo, wie die *Hazard Ratio* ( $HR = 0,25$  [95 % CI: 0,12; 0,49]) zeigt.

**Abb. 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Behandlungsversagen in der pädiatrischen Uveitis-Studie**



## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

## Resorption und Verteilung

Nach subkutaner Gabe einer Einzeldosis von 40 mg waren die Resorption und Verteilung von Adalimumab langsam. Die maximalen Serumkonzentrationen wurden ungefähr 5 Tage nach Verabreichung erreicht. Die auf Grundlage von drei Studien geschätzte, durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit von Adalimumab betrug nach Gabe einer einzelnen subkutanen Dosis von 40 mg 64 %. Nach intravenösen Einzeldosen von 0,25 bis 10 mg/kg waren die Konzentrationen proportional zur Dosis. Bei Dosen von 0,5 mg/kg (~ 40 mg) lag die *Clearance* zwischen 11 und 15 ml/h, das Verteilungsvolumen ( $V_{ss}$ ) betrug 5 bis 6 Liter, und die mittlere terminale Halbwertszeit lag bei ungefähr zwei Wochen. Die Adalimumab-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit mehrerer Patienten mit rheumatoider Arthritis lagen zwischen 31 % und 96 % der Serumkonzentrationen.

Nach subkutaner Verabreichung von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche an erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) betrugen die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen ca. 5 µg/ml (ohne gleichzeitige Gabe von Methotrexat) bzw. 8 – 9 µg/ml (in Kombination mit Methotrexat). Im *Steady State* erhöhten sich die Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel nach subkutaner Verabreichung von 20, 40 und 80 mg entweder jede zweite oder jede Woche ungefähr proportional zur Dosis.

Nach subkutaner Verabreichung von 24 mg/m<sup>2</sup> (maximal 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), die zwischen 4 und 17 Jahre alt waren, betrugen die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie  $5,6 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$  (102 % CV) und  $10,9 \pm 5,2 \mu\text{g/ml}$  (47,7 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat (die Messwerte wurden von Woche 20 bis 48 erhoben).

Bei Patienten mit polyartikulärer JIA, die 2 bis < 4 Jahre alt oder 4 Jahre alt und älter waren und die < 15 kg wogen und eine Dosis von 24 mg Adalimumab/m<sup>2</sup> erhielten, betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie  $6,0 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$  (101 % CV) und  $7,9 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$  (71,2 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat.

Nach subkutaner Verabreichung von 24 mg/m<sup>2</sup> (maximal 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit Enthesitis-assozierter Arthritis, die 6 bis 17 Jahre alt waren, betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie  $8,8 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$  und  $11,8 \pm 4,3 \mu\text{g/ml}$  bei Kombinationstherapie mit Methotrexat (die Messwerte wurden in Woche 24 erhoben).

Nach subkutaner Anwendung von Adalimumab 40 mg jede zweite Woche bei erwachsenen Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis betrug die mittlere ( $\pm$  SD) *Steady-State*-Talkonzentration in Woche 68  $8,0 \pm 4,6 \mu\text{g/ml}$ .

Bei erwachsenen Psoriasispatienten betrug unter der Monotherapie mit 40 mg Adalimumab jede zweite Woche die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration  $5 \mu\text{g/ml}$ .

Nachdem pädiatrische Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis jede zweite Woche 0,8 mg Adalimumab/kg (maximal 40 mg) subkutan erhielten, betrugen die mittleren ( $\pm$  SD) Serumalkonzentrationen von Adalimumab ungefähr  $7,4 \pm 5,8 \mu\text{g/ml}$  (79 % CV).

Bei erwachsenen Patienten mit Hidradenitis suppurativa wurden bei einer Dosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 80 mg Adalimumab in Woche 2, Serumalkonzentrationen für Adalimumab von etwa 7 bis 8  $\mu\text{g/ml}$  in Woche 2 und Woche 4 erreicht. Die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen in Woche 12 bis Woche 36 betrugen unter der Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich etwa 8 bis 10  $\mu\text{g/ml}$ .

Die Adalimumab-Exposition bei jugendlichen HS-Patienten wurde anhand von pharmakokinetischen Populationsmodellen und von Simulationen auf Basis der indikationsübergreifenden Pharmakokinetik bei anderen pädiatrischen Patienten (Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, juvenile idiopathische Arthritis, Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen sowie Enthesitis-assoziierte Arthritis) bestimmt. Das empfohlene Dosierungsschema bei Jugendlichen mit HS ist 40 mg jede zweite Woche. Da die Körpergröße einen möglichen Einfluss auf die Aufnahme von Adalimumab hat, kann für Jugendliche mit einem höheren Körpergewicht und einem nicht ausreichenden Ansprechen auf Adalimumab die empfohlene Erwachsenendosierung von 40 mg wöchentlich von Nutzen sein.

Bei Patienten mit Morbus Crohn wurde mit der Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 40 mg Adalimumab in Woche 2 eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca. 5,5  $\mu\text{g/ml}$  während der Einleitungstherapie erreicht. Mit einer Induktionsdosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 wurde eine Talkonzentration im Serum von ca. 12  $\mu\text{g/ml}$  während der Induktionsphase erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca. 7  $\mu\text{g/ml}$  bei Patienten mit Morbus Crohn, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen erhielten.

Bei pädiatrischen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn war die offene Induktionsdosis von Adalimumab 160/80 mg oder 80/40 mg zu Woche 0 bzw. 2, abhängig vom Körpergewicht mit einem Schnitt bei 40 kg. Zu Woche 4 wurden die Patienten auf Basis ihres Körpergewichts 1:1 entweder zur Erhaltungstherapie mit der Standarddosis (40/20 mg jede zweite

Woche) oder mit der niedrigen Dosis (20/10 mg jede zweite Woche) randomisiert. Die mittleren ( $\pm$ SD) Serumalkonzentrationen von Adalimumab, die zu Woche 4 erreicht wurden, betrugen für Patienten  $\geq 40$  kg (160/80 mg)  $15,7 \pm 6,6$   $\mu$ g/ml und für Patienten  $< 40$  kg (80/40 mg)  $10,6 \pm 6,1$   $\mu$ g/ml.

Für Patienten, die bei der randomisierten Therapie blieben, betrugen zu Woche 52 die mittleren ( $\pm$ SD) Serumalkonzentrationen von Adalimumab  $9,5 \pm 5,6$   $\mu$ g/ml für die Gruppe mit Standarddosis und  $3,5 \pm 2,2$   $\mu$ g/ml für die Gruppe mit der niedrigen Dosis. Die mittleren Talkonzentrationen blieben bei Patienten, die weiterhin jede zweite Woche eine Adalimumab-Behandlung erhielten, 52 Wochen lang erhalten. Für Patienten mit Dosisescalation (Verabreichung wöchentlich statt jede zweite Woche) betrugen die mittleren ( $\pm$ SD) Serumalkonzentrationen von Adalimumab zu Woche 52  $15,3 \pm 11,4$   $\mu$ g/ml (40/20 mg, wöchentlich) bzw.  $6,7 \pm 3,5$   $\mu$ g/ml (20/10 mg, wöchentlich).

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa wurde mit der Induktionsdosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca.  $12$   $\mu$ g/ml während der Einleitungstherapie erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca.  $8$   $\mu$ g/ml bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen erhielten.

Nach subkutaner Verabreichung einer körpereigengewichtsbasierten Dosis von  $0,6$  mg/kg (maximal  $40$  mg) jede zweite Woche bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa betrug die mittlere Steady-State-Talkonzentration des Adalimumab-Serumspiegels in Woche 52  $5,01 \pm 3,28$   $\mu$ g/ml. Bei Patienten, die  $0,6$  mg/kg (maximal  $40$  mg) wöchentlich erhielten, betrug die mittlere ( $\pm$ SD) Steady-State-Talkonzentration des Adalimumab-Serumspiegels in Woche 52  $15,7 \pm 5,60$   $\mu$ g/ml.

Bei erwachsenen Patienten mit Uveitis wurde mit einer Induktionsdosis von  $80$  mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von  $40$  mg Adalimumab alle zwei Wochen ab Woche 1, eine mittlere *Steady-State*-Konzentration von ca.  $8$  bis  $10$   $\mu$ g/ml erreicht.

Die Adalimumab-Exposition bei pädiatrischen Uveitis-Patienten wurde anhand von pharmakokinetischen Populationsmodellen und von Simulationen auf Basis der indikationsübergreifenden Pharmakokinetik bei anderen pädiatrischen Patienten (Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, juvenile idiopathische Arthritis, Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen sowie Enthesitis-assoziierte Arthritis) bestimmt. Es gibt keine klinischen Expositionsdaten für die Verwendung einer Induktionsdosis bei Kindern  $< 6$  Jahren. Die prognostizierten Expositionen weisen darauf hin, dass in der Abwesenheit von Methotrexat eine Induktionsdosis zu einem anfänglichen Anstieg der systemischen Exposition führen könnte.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Modelle und Simulationen sagten für Patienten, die mit  $80$  mg jede zweite Woche behandelt wurden, eine vergleichbare Adalimumab-Exposition und Wirksamkeit voraus wie bei Patienten, die mit  $40$  mg jede Woche behandelt wurden (eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), Hidradenitis suppurativa (HS), Colitis ulcerosa (CU), Morbus Crohn (MC) oder Psoriasis (Pso), jugendliche Patienten mit HS sowie pädiatrische Patienten mit MC und CU  $\geq 40$  kg).

#### Dosis-Wirkungsbeziehung in der pädiatrischen Population

Auf Basis klinischer Studiendaten von Patienten mit JIA (pJIA und EAA) wurde eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen den Plasmakonzentrationen und dem PedACR-50-Ansprechen bestimmt. Die Adalimumab-Plasmakonzentration, die offenbar zur mittleren maximalen Wahrscheinlichkeit eines PedACR-50-Ansprechens (EC50) führt, lag bei  $3$   $\mu$ g/ml (95 % CI:  $1$  -  $6$   $\mu$ g/ml).

Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen der Adalimumab-Konzentration und der Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis wurden für den PASI75 bzw. die PGA-Scores „klares Hautbild“ oder „nahezu klares Hautbild“ festgelegt. Die Häufigkeiten des PASI75 und der PGA-Scores „klares Hautbild“ oder „nahezu klares Hautbild“ nahmen mit zunehmender

Adalimumab-Konzentration zu, beide mit einer offensichtlich vergleichbaren EC50 von etwa 4,5 µg/ml (95 % CI 0,4 – 47,6 beziehungsweise 1,9 – 10,5).

### Elimination

Pharmakokinetische Analysen anhand des Datenbestandes von über 1.300 RA-Patienten ergaben eine Tendenz zu einer höheren scheinbaren Adalimumab-*Clearance* bei steigendem Körpergewicht. Nach Korrektur hinsichtlich der Gewichtsunterschiede schien der Einfluss von Geschlecht und Alter auf die Adalimumab-*Clearance* gering zu sein. Die Serumkonzentrationen an freiem, nicht an Anti-Adalimumab-Antikörper (AAA) gebundenem Adalimumab waren niedriger bei Patienten mit messbaren AAA.

### Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Adalimumab wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht untersucht.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf Studien zur Einzeldosistoxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Eine Studie zur Toxizität der embryofetalen/perinatalen Entwicklung wurde bei Cynomolgus-Affen mit 0,30 und 100 mg/kg (9 – 17 Affen/Gruppe) durchgeführt. Es gab keine Hinweise auf eine Schädigung der Feten durch Adalimumab. Weder Kanzerogenitätsstudien noch eine Standardstudie zur Fertilität und Postnataltoxizität wurden mit Adalimumab durchgeführt, da entsprechende Modelle für einen Antikörper mit begrenzter Kreuzreakтивität mit Nagetier-TNF nicht vorhanden sind und die Bildung neutralisierender Antikörper bei Nagetieren fehlt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O  
Natriummonohydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O  
Bernsteinsäure  
Bernsteinsäure-Dinatriumsalz  
Histidin  
Histidinhydrochlorid-Monohydrat  
Mannitol  
Polysorbat 20  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).  
Nicht einfrieren.  
Die Fertigspritze bzw. den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Eine einzelne Imraldi-Fertigspritze bzw. ein einzelner Imraldi-Fertigpen darf für bis zu 31 Tage bei Temperaturen bis zu maximal 25 °C gelagert werden. Die Spritze oder der Pen muss vor Licht geschützt werden und müssen entsorgt werden, wenn sie nicht innerhalb dieser 31 Tage verwendet werden.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

### Imraldi 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,4 ml Injektionslösung in Einzeldosis-Fertigspritze (Glasart I) mit Edelstahlnadel, starrem Nadelschutz, Gummikolben (Chlorbutyl), Kolbenstange, Spritzenkörper mit Sicherheitsschutz und Fingerflansch für eine patientengerechte Anwendung.

Packungen mit:

- 1 Fertigspritze mit 2 Alkoholtupfern
- 2 Fertigspritzen mit je 1 Alkoholtupfer
- 4 Fertigspritzen mit je 1 Alkoholtupfer
- 6 Fertigspritzen mit je 1 Alkoholtupfer

### Imraldi 40 mg Injektionslösung im Fertigpen

0,4 ml Injektionslösung im Einzeldosis-Fertigpen mit eingebauter Fertigspritze zum einmaligen Gebrauch durch den Patienten. Die Spritze im Inneren des Pens ist aus Glas (Glasart I) und hat eine Edelstahlnadel mit starrem Nadelschutz und einen Kolbenstopfen (Chlorbutylgummi).

Packungen mit:

- 1 Fertigpen mit 2 Alkoholtupfern
- 2 Fertigpens mit je 1 Alkoholtupfer
- 4 Fertigpens mit je 1 Alkoholtupfer
- 6 Fertigpens mit je 1 Alkoholtupfer

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

### Imraldi 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/17/1216/010  
EU/1/17/1216/011  
EU/1/17/1216/012  
EU/1/17/1216/013

### Imraldi 40 mg Injektionslösung im Fertigpen

EU/1/17/1216/014  
EU/1/17/1216/015  
EU/1/17/1216/016  
EU/1/17/1216/017

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. August 2017  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. April 2022

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS  
Biotech Allé 1  
Hillerød, 3400  
Dänemark

Samsung Biologics Co. Ltd  
300, Songdo bio-daero,  
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,  
Republik Korea

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Niederlande

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im

vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
  - jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Imraldi in jedem Mitgliedsstaat muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der nationalen Zulassungsbehörde über den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms einigen. Dies schließt Vertriebsmodalitäten und jegliche andere Aspekte des Programms mit ein. Das Schulungsprogramm besteht aus einem Patientenpass.

**Die Patientenpässe** sollten folgende Hauptelemente enthalten:

- schwerwiegende Infektionen
- Tuberkulose
- Krebserkrankungen
- Störungen des Nervensystems
- Impfungen

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON (PACKUNG MIT FERTIGSPRITZE)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Imraldi 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Adalimumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Fertigspritze mit 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat, Citronensäure-Monohydrat, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sorbitol, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung

1 Fertigspritze  
2 Alkoholtupfer

2 Fertigspritzen  
2 Alkoholtupfer

4 Fertigspritzen  
4 Alkoholtupfer

6 Fertigspritzen  
6 Alkoholtupfer

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

Ziehen Sie die Kanülenkappe erst dann ab, wenn Sie zur Injektion bereit sind.  
Öffnen.

Zur einmaligen Verwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNRUMMER(N)**

EU/1/17/1216/001 1 Fertigspritze  
EU/1/17/1216/002 2 Fertigspritzen  
EU/1/17/1216/003 4 Fertigspritzen  
EU/1/17/1216/004 6 Fertigspritzen

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Imraldi 40 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FERTIGSPRITZEN-ETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Imraldi 40 mg Injektion  
Adalimumab  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

40 mg/0,8 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON (PACKUNG MIT FERTIGPEN)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Imraldi 40 mg Injektionslösung im Fertigpen  
Adalimumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Ein Fertigpen mit 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat, Citronensäure-Monohydrat, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sorbitol, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung

1 Fertigpen  
2 Alkoholtupfer

2 Fertigpens  
2 Alkoholtupfer

4 Fertigpens  
4 Alkoholtupfer

6 Fertigpens  
6 Alkoholtupfer

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

Ziehen Sie die Kanülenkappe erst dann ab, wenn Sie zur Injektion bereit sind.  
Auf dem Fertigpen befindet sich kein Knopf.

Öffnen.

Zur einmaligen Verwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Pen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNRUMMER(N)**

EU/1/17/1216/005 1 Fertigpen  
EU/1/17/1216/006 2 Fertigpens  
EU/1/17/1216/007 4 Fertigpens  
EU/1/17/1216/008 6 Fertigpens

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Imraldi 40 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FERTIGPEN-ETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Imraldi 40 mg Injektion  
Adalimumab  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

40 mg/0,8 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON (PACKUNG MIT DURCHSTECHFLASCHEN)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Imraldi 40 mg/0,8 ml Injektionslösung  
Adalimumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Durchstechflasche mit 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat, Citronensäure-Monohydrat, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sorbitol, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT****Injektionslösung**

Enthält zwei Faltschachteln, jeweils nur zur einmaligen Injektion

**Enthält zwei Faltschachteln und****jede Faltschachtel enthält:**

- 1 Durchstechflasche
- 1 sterile Injektionsspritze
- 1 sterile Nadel
- 1 sterilen Adapter für die Durchstechflasche
- 2 Alkoholtupfer

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

Öffnen.

Nur zur einmaligen Verwendung.

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNRUMMER(N)**

EU/1/17/1216/009

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Imraldi 40 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****INNENKARTON (PACKUNG MIT DURCHSTECHFLASCHE)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Imraldi 40 mg/0,8 ml Injektionslösung  
Adalimumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Durchstechflasche mit 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat, Citronensäure-Monohydrat, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sorbitol, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT****Injektionslösung**

- 1 Durchstechflasche
- 1 sterile Injektionsspritze
- 1 sterile Nadel
- 1 sterilen Adapter für die Durchstechflasche
- 2 Alkoholtupfer

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

Öffnen.

Nur zur einmaligen Verwendung.

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1216/009

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Imraldi 40 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE****18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHEN-ETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Imraldi 40 mg/0,8 ml Injektion  
Adalimumab  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

40 mg/0,8 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

Nur zur einmaligen Verwendung.

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON (PACKUNG MIT FERTIGSPRITZE)**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Imraldi 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Adalimumab

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Fertigspritze mit 0,4 ml enthält 40 mg Adalimumab.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriummonohydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O, Bernsteinsäure, Bernsteinsäure-Dinatriumsalz, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Mannitol, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

##### **Injektionslösung**

1 Fertigspritze  
2 Alkoholtupfer

2 Fertigspritzen  
2 Alkoholtupfer

4 Fertigspritzen  
4 Alkoholtupfer

6 Fertigspritzen  
6 Alkoholtupfer

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

Ziehen Sie die Kanülenkappe erst dann ab, wenn Sie zur Injektion bereit sind.  
Öffnen.

Zur einmaligen Verwendung.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.  
Spritze im Umschlag aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNR(N)**

EU/1/17/1216/010 1 Fertigspritze  
EU/1/17/1216/011 2 Fertigspritzen  
EU/1/17/1216/012 4 Fertigspritzen  
EU/1/17/1216/013 6 Fertigspritzen

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Imraldi 40 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FERTIGSPRITZEN-ETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Imraldi 40 mg Injektion

Adalimumab

s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

40 mg/0,4 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON (PACKUNG MIT FERTIGPEN)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Imraldi 40 mg Injektionslösung im Fertigpen  
Adalimumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Ein Fertigpen mit 0,4 ml enthält 40 mg Adalimumab.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriummonohydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O, Bernsteinsäure, Bernsteinsäure-Dinatriumsalz, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Mannitol, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung

1 Fertigpen  
2 Alkoholtupfer

2 Fertigpens  
2 Alkoholtupfer

4 Fertigpens  
4 Alkoholtupfer

6 Fertigpens  
6 Alkoholtupfer

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

Ziehen Sie die Kanülenkappe erst dann ab, wenn Sie zur Injektion bereit sind.  
Auf dem Fertigpen befindet sich kein Knopf.

Öffnen.

Zur einmaligen Verwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Pen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNRUMMER(N)**

EU/1/17/1216/014 1 Fertigpen  
EU/1/17/1216/015 2 Fertigpens  
EU/1/17/1216/016 4 Fertigpens  
EU/1/17/1216/017 6 Fertigpens

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Imraldi 40 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FERTIGPEN-ETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Imraldi 40 mg Injektion  
Adalimumab  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

40 mg/0,4 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Imraldi 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze Adalimumab

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Von Ihrem Arzt erhalten Sie außerdem einen Patientenpass, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Imraldi beachten sollten. Führen Sie diesen Patientenpass während der Behandlung und bis zu 4 Monate nach Ihrer letzten Imraldi-Injektion (bzw. der letzten Imraldi-Injektion Ihres Kindes) mit sich.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind (siehe Abschnitt 4).

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Imraldi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Imraldi beachten?
3. Wie ist Imraldi anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Imraldi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Hinweise zur Anwendung

#### 1. Was ist Imraldi und wofür wird es angewendet?

Imraldi enthält den Wirkstoff Adalimumab, der auf das körpereigene Abwehrsystem (Immunsystem) einwirkt.

Imraldi ist zur Behandlung folgender Erkrankungen vorgesehen:

- rheumatoide Arthritis,
- polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis,
- Enthesitis-assoziierte Arthritis,
- ankylosierende Spondylitis,
- axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist,
- Psoriasis-Arthritis,
- Psoriasis,
- Hidradenitis suppurativa,
- Morbus Crohn,
- Colitis ulcerosa und
- nicht infektiöse Uveitis.

Der Wirkstoff in Imraldi, Adalimumab, ist ein monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße, die an eine bestimmte Zielsubstanz andocken.

Die Zielsubstanz von Adalimumab ist ein bestimmtes Eiweiß mit der Bezeichnung TNF-alpha (Tumornekrosefaktor-alpha). TNF-alpha liegt bei den oben genannten entzündlichen Erkrankungen in erhöhtem Maße vor. Indem es an TNF-alpha andockt, verhindert Imraldi den Entzündungsprozess bei diesen Erkrankungen.

## Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke.

Imraldi wird angewendet, um die rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie eine mäßige bis schwere aktive rheumatoide Arthritis haben, werden Ihnen möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat) verabreicht. Wenn die Wirkung dieser Arzneimittel nicht ausreichend ist, erhalten Sie Imraldi, um Ihre rheumatoide Arthritis zu behandeln.

Imraldi kann auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

Imraldi kann das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke verlangsamen und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessern.

Imraldi wird üblicherweise mit Methotrexat verwendet. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Imraldi auch alleine angewendet werden.

## Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und die Enthesitis-assoziierte Arthritis sind entzündliche Erkrankungen der Gelenke, die meist bereits im Kindesalter beginnen.

Imraldi wird angewendet, um die polyartikuläre idiopathische Arthritis bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren bzw. die Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zu behandeln. Der Patient erhält möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat). Wenn die Wirkung dieser Arzneimittel nicht ausreichend ist, erhält der Patient Imraldi, um die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis oder Enthesitis-assoziierte Arthritis zu behandeln.

## Ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist

Die ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, sind entzündliche Erkrankungen der Wirbelsäule.

Imraldi wird angewendet, um die ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie eine ankylosierende Spondylitis oder axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, haben, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn die Wirkung dieser Arzneimittel nicht ausreichend ist, erhalten Sie Imraldi, um die Anzeichen und Beschwerden Ihrer Erkrankung zu vermindern.

## Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke, die in Verbindung mit Schuppenflechte (Psoriasis) auftritt.

Imraldi wird angewendet, um die Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Imraldi kann das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke verlangsamen und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessern.

## Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte mit klar abgegrenzten Hautstellen) ist eine entzündliche Hauterkrankung, die rote, schuppige, verkrustete Stellen auf der Haut verursacht, die mit silbrigen Schuppen bedeckt sind. Plaque-Psoriasis kann auch die Nägel befallen, sodass diese spröde werden,

sich verdicken und sich vom Nagelbett abheben, was schmerhaft sein kann. Es wird angenommen, dass die Schuppenflechte durch ein Problem mit dem körpereigenen Abwehrsystem verursacht wird. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Produktion von Hautzellen.

Imraldi wird angewendet, um die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen zu behandeln. Imraldi wird auch angewendet, um schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, die 30 kg und mehr wiegen, zu behandeln, bei denen eine äußerliche, örtliche Behandlung und Behandlungen mit Licht (Phototherapien) nicht sehr gut gewirkt haben oder nicht geeignet sind.

#### Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Erwachsenen und Jugendlichen

Hidradenitis suppurativa ist eine langfristige und oft schmerzhafte entzündliche Hauterkrankung. Zu den Beschwerden gehören unter anderem druckempfindliche Knötchen und Eiteransammlungen (Abszesse), aus denen Eiter austreten kann. Am häufigsten sind bestimmte Bereiche der Haut betroffen, wie z. B. unter den Brüsten, unter den Achseln, an den Innenseiten der Oberschenkel, in der Leistengegend und am Gesäß. An den betroffenen Stellen kann es auch zu Vernarbungen kommen.

Imraldi wird zur Behandlung der Hidradenitis suppurativa bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren angewendet. Imraldi kann die Anzahl Ihrer Knötchen und Eiteransammlungen verringern und kann die Schmerzen, die oft mit dieser Erkrankung einhergehen, lindern. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn die Wirkung dieser Arzneimittel nicht ausreichend ist, erhalten Sie Imraldi.

#### Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Darms.

Imraldi wird angewendet zur Behandlung von Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren. Wenn Sie an Morbus Crohn erkrankt sind, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn die Wirkung dieser Arzneimittel nicht ausreichend ist, erhalten Sie Imraldi, um die Anzeichen und Beschwerden von Morbus Crohn zu vermindern.

#### Colitis ulcerosa bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Dickdarms.

Imraldi wird angewendet, um mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren zu behandeln. Wenn Sie an Colitis ulcerosa erkrankt sind, erhalten Sie möglicherweise zuerst andere Arzneimittel. Wenn die Wirkung dieser Arzneimittel nicht ausreichend ist, erhalten Sie Imraldi, um die Anzeichen und Beschwerden Ihrer Erkrankung zu vermindern.

#### Nicht infektiöse Uveitis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Die nicht infektiöse Uveitis ist eine entzündliche Erkrankung, die bestimmte Teile des Auges betrifft.

Imraldi wird angewendet zur Behandlung von

- Erwachsenen mit nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im hinteren Bereich des Auges
- Kindern mit chronischer nicht infektiöser Uveitis ab 2 Jahren mit einer Entzündung im vorderen Bereich des Auges.

Diese Entzündung kann dazu führen, dass man schlechter sieht und/oder dass man Schwebeteile sieht (schwarze Punkte oder Schlieren, die sich durch das Blickfeld bewegen). Imraldi wirkt, indem es die Entzündung verringert.

## **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Imraldi beachten?**

### **Imraldi darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Adalimumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an Tuberkulose oder einer anderen schweren Infektion erkrankt sind (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnpa
- wenn Sie an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) erkrankt sind. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt über zurückliegende oder bestehende ernsthafte Herzbeschwerden berichten (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Imraldi anwenden.

#### Allergische Reaktion

- Sollten bei Ihnen **allergische Reaktionen** auftreten mit Anzeichen, wie Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, spritzen Sie sich kein weiteres Imraldi mehr und setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung, da diese Reaktionen in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein können.

#### Infektion

- Wenn Sie an einer **Infektion** erkrankt sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Imraldi-Behandlung beginnen. Auch dann, wenn Sie die Infektion schon länger haben, oder die Infektion örtlich begrenzt ist (z. B. ein Unterschenkelgeschwür). Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.
- Während der Behandlung mit Imraldi können Sie leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko kann sich zusätzlich erhöhen, wenn Ihre Lungenfunktion verringert ist. Diese Infektionen können schwer sein und umfassen Tuberkulose, Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien verursacht werden, andere ungewöhnliche Infektionen, die auftreten, wenn das Immunsystem geschwächt ist (opportunistische Infektionen), sowie Blutvergiftung (Sepsis). In seltenen Fällen können diese Infektionen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnpa

#### Tuberkulose

- Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung mit Imraldi auf Anzeichen und Krankheitserscheinungen einer **Tuberkulose** untersuchen, da bei mit Imraldi behandelten Patienten von Tuberkulosefällen berichtet wurde. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgesichte und Tests (z. B. eine Röntgen-Aufnahme des Brustkorbs und ein Tuberkulintest). Die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten in Ihrem Patientenpass dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie jemals Tuberkulose hatten oder wenn Sie in engem Kontakt zu jemandem standen, der Tuberkulose hatte. Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar dann wenn Sie eine vorbeugende Behandlung gegen Tuberkulose bekommen haben. Sollten Anzeichen einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt.

#### Reisen/wiederkehrende Infektionen

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich in Regionen aufgehalten haben oder in Regionen gereist sind, in denen Pilzinfektionen häufig vorkommen (z. B. Histoplasmose, Kokzidiodomykose oder Blastomykose).
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit unter wiederkehrenden Infektionen oder anderen Krankheiten litten, die das Risiko einer Infektion erhöhen.

### Hepatitis-B-Virus

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Träger des **Hepatitis-B-Virus (HBV)** sind, wenn Sie eine aktive HBV-Infektion haben oder wenn Sie ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion aufweisen. Ihr Arzt sollte Sie auf HBV untersuchen. Imraldi kann zu einem erneuten Ausbruch einer HBV-Infektion bei Personen führen, die dieses Virus tragen. In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von weiteren Arzneimitteln, die das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken, kann der erneute Ausbruch einer HBV-Infektion lebensbedrohend sein.

### Über 65 Jahre alt

- Wenn Sie über 65 Jahre alt sind, können Sie für Infektionen anfälliger sein, während Sie Imraldi nehmen. Sie und Ihr Arzt sollten besonders auf Anzeichen einer Infektion achten, während Sie mit Imraldi behandelt werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie Anzeichen von Infektionen wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnpotprobleme bekommen.

### Operation oder Zahnbehandlung

- Informieren Sie Ihren Arzt vor einer **Operation oder einer Zahnbehandlung** über Ihre Behandlung mit Imraldi. Ihr Arzt kann ein kurzzeitiges Absetzen der Imraldi-Behandlung empfehlen.

### Demyelinisierende Erkrankung

- Wenn Sie eine **demyelinisierende Erkrankung** (eine Erkrankung, bei der die schützende Hülle, welche die Nervenfasern umgibt, angegriffen wird, wie z. B. multiple Sklerose) haben oder entwickeln, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie Imraldi erhalten bzw. weiter anwenden sollten. Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt, wenn es bei Ihnen zu Anzeichen wie verändertem Sehvermögen oder Kraftlosigkeit in den Armen oder Beinen kommt oder wenn sich Körperteile taub oder kribbelig anfühlen.

### Impfstoffe

- Gewisse **Impfstoffe** enthalten abgeschwächte, aber noch lebende Formen krankheitsverursachender Bakterien oder Viren, und diese Impfstoffe sollten während der Behandlung mit Imraldi nicht verwendet werden. Besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt. Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Behandlungsbeginn mit Imraldi alle für das jeweilige Alter vorgesehenen Impfungen durchzuführen. Wenn Sie Imraldi während der Schwangerschaft erhalten, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko während ungefähr der ersten 5 Monate nach der letzten Imraldi-Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhalten hatten, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Imraldi während der Schwangerschaft angewendet haben, so dass diese darüber entscheiden können, ob Ihr Säugling eine Impfung erhalten sollte.

## Herzschwäche

- Wenn Sie eine **leichte Herzschwäche** (Herzinsuffizienz) haben und mit Imraldi behandelt werden, muss Ihre Herzschwäche sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie schwerwiegende Herzprobleme haben oder gehabt haben. Entwickeln Sie neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzschwäche (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob Sie Imraldi weiterhin erhalten sollten.

## Fieber, blaue Flecken, Blutungen oder Blässe

- Die körpereigene Produktion von Blutzellen, die Ihrem Körper bei der Infektabwehr oder beim Stoppen von Blutungen helfen, kann bei einigen Patienten vermindert sein. Wenn Sie anhaltendes **Fieber** bekommen, sehr leicht **blaue Flecken** entwickeln oder **bluten** oder sehr **blass** aussehen, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden.

## Krebs

- Es gab sehr selten Fälle bestimmter **Krebsarten** bei Kindern und Erwachsenen, die Imraldi oder andere TNF-alpha-Hemmer erhielten. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatoide Arthritis und langjährig bestehender Erkrankung können ein im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko aufweisen für die Entwicklung eines **Lymphoms** (Krebs, der das Lymphsystem betrifft) und von Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft). Wenn Sie Imraldi anwenden, kann sich Ihr Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die mit Imraldi behandelt wurden, eine besondere und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit dem Wirkstoff Azathioprin oder Mercaptopurin behandelt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Azathioprin oder Mercaptopurin zusammen mit Imraldi einnehmen.
- Darüber hinaus wurden bei Patienten unter Imraldi-Therapie Fälle mit **Hauttumoren, die keine Melanome waren**, beobachtet. Falls während oder nach der Behandlung neue Hautveränderungen auftreten oder sich das Aussehen bereits bestehender Hautmale oder Hautverletzungen verändert, informieren Sie bitte Ihren Arzt.
- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNF-alpha-Hemmer **Krebsarten** aufgetreten. Unter diesen Krebsarten waren **keine Lymphome**. Wenn Sie COPD haben oder wenn Sie stark rauchen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNF-alpha-Hemmer für Sie geeignet ist.

## Lupusähnliches Syndrom

- In seltenen Fällen kann die Behandlung mit Imraldi ein lupusähnliches Syndrom auslösen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, falls Symptome wie ein anhaltender, nicht erkläbarer Hautausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen oder Müdigkeit auftreten.

## **Kinder und Jugendliche**

- Wenden Sie Imraldi nicht bei Kleinkindern mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis an, die jünger als 2 Jahre sind.
- Verwenden Sie nicht die 40 mg-Fertigspritze, wenn andere Dosierungen als 40 mg empfohlen werden.

## **Anwendung von Imraldi zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder Sie beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Imraldi kann zusammen mit Basistherapeutika (wie Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen) und mit Kortikosteroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht steroidhaltiger entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR), verwendet werden.

Sie dürfen Imraldi nicht zusammen mit Arzneimitteln verwenden, die als Wirkstoffe Anakinra oder Abatacept enthalten, da ein erhöhtes Risiko einer schwerwiegenden Infektion besteht. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

- Sie sollten eine geeignete Verhütungsmethode in Erwägung ziehen, um nicht schwanger zu werden, und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Injektion von Imraldi verhüten.
- Wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt vor Anwendung dieses Arzneimittels um Rat.
- Imraldi sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies erforderlich ist.
- Laut einer Studie mit Schwangeren bestand bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, kein höheres Risiko für Geburtsfehler als bei Kindern von Müttern mit der gleichen Erkrankung, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden.
- Imraldi kann während der Stillzeit angewendet werden.
- Wenn Sie Imraldi während Ihrer Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, eine Infektion zu bekommen.
- Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Imraldi während der Schwangerschaft angewendet haben, bevor Ihr Säugling eine Impfung bekommt (Weitere Information siehe im Abschnitt zu Impfungen unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Imraldi kann einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Bei der Anwendung von Imraldi kann das Sehvermögen beeinträchtigt sein und es kann das Gefühl auftreten, dass sich der Raum dreht (Vertigo).

### **Imraldi enthält Natrium und Sorbitol**

#### *Sorbitol*

Dieses Arzneimittel enthält 20 mg Sorbitol pro Fertigspritze. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

#### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,8-ml-Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist Imraldi anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

**Erwachsene mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis oder axialer Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist**

Imraldi Fertigspritze und Fertigpen stehen nur als 40 mg-Dosis zur Verfügung. Es ist daher nicht möglich, Imraldi Fertigspritze und Fertigpen bei Kindern und Jugendlichen anzuwenden, die weniger als eine volle 40 mg-Dosis benötigen. Ist eine andere Dosis erforderlich, sind andere Darreichungsformen, die eine solche Dosierung ermöglichen, anzuwenden.

Imraldi wird unter die Haut gespritzt (subkutane Anwendung). Die übliche Dosis für Erwachsene mit rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, und für Patienten mit Psoriasis-Arthritis beträgt 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis verabreicht wird.

Während Sie Imraldi bei rheumatoider Arthritis anwenden, wird die Gabe von Methotrexat fortgesetzt. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Imraldi auch alleine angewendet werden.

Falls Sie an rheumatoider Arthritis erkrankt sind und kein Methotrexat begleitend zu Ihrer Behandlung mit Imraldi erhalten, kann Ihr Arzt sich für eine Adalimumab-Gabe von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche entscheiden.

#### Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

##### *Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 10 kg und unter 30 kg*

Die empfohlene Dosierung von Imraldi beträgt 20 mg jede zweite Woche.

##### *Kinder ab 2 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr*

Die empfohlene Dosierung von Imraldi beträgt 40 mg jede zweite Woche.

#### Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Enthesitis-assozierter Arthritis

##### *Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg*

Die empfohlene Dosierung von Imraldi beträgt 20 mg jede zweite Woche.

##### *Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr*

Die empfohlene Dosierung von Imraldi beträgt 40 mg jede zweite Woche.

#### Erwachsene mit Psoriasis

Die übliche Dosierung für erwachsene Psoriasispatienten beträgt 80 mg als Anfangsdosis (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis. Sie sollten Imraldi so lange spritzen, wie Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben. Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

#### Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

##### *Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren und einem Körpergewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg*

Die empfohlene Anfangsdosis von Imraldi beträgt 20 mg, gefolgt von 20 mg eine Woche später. Danach werden üblicherweise 20 mg jede zweite Woche verabreicht.

##### *Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren und einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr*

Die empfohlene Anfangsdosis von Imraldi beträgt 40 mg, gefolgt von 40 mg eine Woche später. Danach werden üblicherweise 40 mg jede zweite Woche verabreicht.

#### Erwachsene mit Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Die übliche Dosierung für Hidradenitis suppurativa ist eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier 40 mg-Injektionen an einem Tag oder als zwei 40 mg-Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von einer Dosis von 80 mg (als zwei 40 mg-Injektionen an einem Tag) zwei Wochen später. Nach zwei weiteren Wochen wird die Behandlung mit einer Dosis von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche nach Anweisung Ihres Arztes fortgesetzt. Es wird empfohlen, dass Sie an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwenden.

#### Jugendliche mit Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) zwischen 12 und 17 Jahren und einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr

Die empfohlene Anfangsdosis von Imraldi beträgt 80 mg (als zwei 40 mg-Injektionen an einem Tag). Nach einer Woche werden 40 mg jede zweite Woche verabreicht. Wenn der Patient unzureichend auf die Behandlung mit Imraldi 40 mg jede zweite Woche anspricht, kann der Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

Es wird empfohlen, dass der Patient an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwendet.

#### Erwachsene mit Morbus Crohn

Die übliche Dosierung für Morbus Crohn ist zu Beginn 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), zwei Wochen später 40 mg und danach 40 mg alle zwei Wochen. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann Ihnen Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier 40 mg-Injektionen an einem Tag oder als zwei 40 mg-Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später und danach 40 mg jede zweite Woche. Wenn die Wirkung dieser Dosis nicht ausreichend ist, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

#### Kinder und Jugendliche mit Morbus Crohn

##### *Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren und einem Körpergewicht unter 40 kg*

Die übliche Dosierung beträgt zu Beginn 40 mg, gefolgt von 20 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) verschreiben, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede Woche erhöhen.

##### *Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren und einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr:*

Die übliche Dosierung beträgt zu Beginn 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt des Kindes eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier 40 mg-Injektionen an einem Tag oder als zwei 40 mg-Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche. Wenn die Wirkung dieser Dosis nicht ausreichend ist, kann der Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

## Erwachsene mit Colitis ulcerosa

Die übliche Dosis von Imraldi beträgt für Erwachsene mit Colitis ulcerosa zu Beginn 160 mg (als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später und danach 40 mg jede zweite Woche. Wenn die Wirkung dieser Dosis nicht ausreichend ist, kann Ihr Arzt die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

## Kinder und Jugendliche mit Colitis ulcerosa

### *Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg*

Die übliche Dosierung von Imraldi beträgt zu Beginn 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg (als eine Injektion von 40 mg) zwei Wochen später. Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche.

Patienten, die 18 Jahre alt werden, während sie jede zweite Woche 40 mg erhalten, sollten die verschriebene Dosis weiterhin spritzen.

### *Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr*

Die übliche Dosierung von Imraldi beträgt zu Beginn 160 mg (als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später. Danach beträgt die übliche Dosierung 80 mg jede zweite Woche.

Patienten, die 18 Jahre alt werden, während sie jede zweite Woche 80 mg erhalten, sollten die verschriebene Dosis weiterhin spritzen.

## Erwachsene mit nicht infektiöser Uveitis

Die übliche Dosierung für Erwachsene mit nicht infektiöser Uveitis beträgt 80 mg (als zwei Injektionen an einem Tag) als Anfangsdosis, gefolgt von 40 mg eine Woche später und danach 40 mg alle zwei Wochen. Sie sollten Imraldi so lange anwenden, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.

Bei nicht infektiöser Uveitis können Kortikosteroide oder andere Arzneimittel, die das körpereigene Abwehrsystem beeinflussen, während der Behandlung mit Imraldi weiter genommen werden. Imraldi kann auch alleine angewendet werden.

## Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit chronischer nicht infektiöser Uveitis

### *Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht unter 30 kg*

Die übliche Dosierung von Imraldi beträgt 20 mg alle 2 Wochen gemeinsam mit Methotrexat.

Der Arzt Ihres Kindes kann auch eine Anfangsdosis von 40 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden kann.

### *Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr*

Die übliche Dosierung von Imraldi beträgt 40 mg alle 2 Wochen gemeinsam mit Methotrexat.

Ihr Arzt kann auch eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden kann.

## **Art der Anwendung**

Imraldi wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion). Hinweise zur Anwendung siehe Abschnitt 7.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Imraldi angewendet haben, als Sie sollten**

Falls Sie Imraldi versehentlich häufiger gespritzt haben, als Sie sollten, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker und erläutern Sie ihm, dass Sie mehr als erforderlich gespritzt haben. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

### **Wenn Sie die Anwendung von Imraldi vergessen haben**

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Imraldi-Dosis spritzen, sobald Ihnen dies auffällt. Spritzen Sie Ihre darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

### **Wenn Sie die Anwendung von Imraldi abbrechen**

Die Entscheidung, die Anwendung von Imraldi abzubrechen, müssen Sie mit Ihrem Arzt besprechen. Die Anzeichen Ihrer Erkrankung können nach Abbruch der Behandlung zurückkehren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Einige können jedoch auch schwerwiegend sein und müssen behandelt werden. Nebenwirkungen können bis vier Monate nach der letzten Injektion von Imraldi oder noch später auftreten.

**Nehmen Sie unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch**, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Starker Hauthausschlag, Nesselsucht oder andere Anzeichen einer allergischen Reaktion;
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen;
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken;
- Kurzatmigkeit bei Belastung oder im Liegen oder Schwellung der Füße.

**Benachrichtigen Sie so bald wie möglich Ihren Arzt**, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnpflegeprobleme, Brennen beim Wasserlassen;
- Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit;
- Husten;
- Kribbeln;
- Taubheit;
- Doppelzähne;
- Schwäche in Armen oder Beinen;
- Eine Beule oder offene Stellen, die nicht abheilen;
- Anzeichen und Krankheitsscheinungen, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe.

Die oben beschriebenen Anzeichen können ein Hinweis sein auf die nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen, die mit Adalimumab beobachtet wurden:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz);
- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung);
- Kopfschmerzen;
- Bauchschmerzen;
- Übelkeit und Erbrechen;
- Hautausschlag;
- Schmerzen in Muskeln.

**Häufig** (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Schwere Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe);
- Darminfektionen (einschließlich Magen-Darm-Grippe);
- Infektionen der Haut (einschließlich Entzündung des Unterhautzellgewebes und Gürtelrose);
- Infektionen des Ohres;
- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahnhinfektionen und Fieberbläschen);
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane;
- Harnwegsinfektion;
- Pilzinfektionen;
- Gelenkinfektionen;
- Gutartige Tumoren;
- Hautkrebs;
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie);
- Flüssigkeitsverlust (Dehydratation);
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression);
- Angstgefühl;
- Schlafstörungen;
- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl);
- Migräne;
- Symptome einer Nervenwurzelkompression (Hexenschuss, einschließlich Rückenschmerzen und Beinschmerzen);
- Sehstörungen;
- Augenentzündung;
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges;
- Vertigo (Drehnschwindel);
- Herzrasen;
- Hoher Blutdruck;
- Hitzegefühl;
- Hämatom (Bluterguss);
- Husten;
- Asthma;
- Kurzatmigkeit;
- Magen-Darm-Blutungen;
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen);
- Saures Aufstoßen;
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockener Augen und trockenem Mund);
- Juckreiz;
- Juckender Hautausschlag;
- Blaue Flecken;
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme);
- Brüchige Finger- und Fußnägel;

- Vermehrtes Schwitzen;
- Haarausfall;
- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Schuppenflechte (Psoriasis);
- Muskelkrämpfe;
- Blut im Urin;
- Nierenprobleme;
- Schmerzen im Brustraum;
- Ödeme (Wasseransammlungen im Körper, die zu einem Anschwellen der betroffenen Gewebe führen);
- Fieber;
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken;
- Verzögerte Wundheilung.

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen):

- Tuberkulose und andere Infektionen, die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist (opportunistische Infektionen);
- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung);
- Augeninfektionen;
- Bakterielle Infektionen;
- Entzündung und Infektion des Dickdarms (Divertikulitis);
- Krebserkrankungen, einschließlich Krebs, der das Lymphsystem betrifft (Lymphom) und Melanom (schwarzer Hautkrebs);
- Immunstörungen, welche die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten als so genannte Sarkoidose vor);
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße);
- Zittern (Tremor);
- Neuropathie (Nervenschäden);
- Schlaganfall;
- Hörverlust, Ohrensausen;
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge;
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können;
- Herzinfarkt (Myokardinfarkt);
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnung in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes;
- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung);
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie);
- Nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit in der Umgebung der Lunge (Pleuraerguss);
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht;
- Schluckstörungen;
- Gesichtsschwellung;
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine;
- Fettleber (Einlagerung von Fett in den Leberzellen);
- Nächtliches Schwitzen;
- Narbenbildung;
- Abnormaler Muskelabbau;
- Systemischer Lupus erythematoses (einschließlich Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen);
- Schlafstörungen;
- Impotenz;
- Entzündungen.

**Selten** (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen):

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft);
- Schwere allergische Reaktionen mit Schock;
- Multiple Sklerose;
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Sehnervs des Auges und Guillain-Barré-Syndrom, eine Erkrankung, die zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann);
- Herzstillstand;
- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge);
- Darmwanddurchbruch;
- Hepatitis;
- Erneuter Ausbruch von Hepatitis B;
- Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Abwehrsystem ausgelöst wird (Autoimmunhepatitis);
- Entzündung der Blutgefäße der Haut (kutane Vaskulitis);
- Stevens-Johnson-Syndrom (frühe Anzeichen sind Unwohlsein, Fieber, Kopfschmerzen und Hautausschlag);
- Gesichtsschwellung in Verbindung mit allergischen Reaktionen;
- Entzündlicher Hautausschlag (Erythema multiforme);
- Lupusähnliches Syndrom;
- Angioödem (lokalisierte Schwellung der Haut);
- Lichenoide Hautreaktion (juckender, rötlicher bis violetter Hautausschlag).

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Hepatospleniales T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist);
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs);
- Kaposi-Sarkom, eine seltene Krebserkrankung, die mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 assoziiert ist. Das Kaposi-Sarkom tritt am häufigsten in Form von violetten Hautläsionen auf;
- Leberversagen;
- Verschlechterung einer sogenannten Dermatomyositis (tritt als Hautausschlag in Verbindung mit Muskelschwäche in Erscheinung);
- Gewichtszunahme (bei den meisten Patienten war die Gewichtszunahme gering).

Mit Adalimumab wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Anzeichen haben und nur durch Bluttests erkannt werden können.

Dazu gehören:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen;
- Erhöhte Blutfettwerte;
- Erhöhte Werte für Leberenzyme.

**Häufig** (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen;
- Erhöhte Harnsäurewerte;
- Abnormale Blutwerte für Natrium;
- Niedrige Blutwerte für Kalzium;
- Niedrige Blutwerte für Phosphat;
- Hohe Blutzuckerwerte;

- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase;
- Nachweis von Autoantikörpern im Blut;
- Hypokaliämie (Kaliummangel im Blut).

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen):

- Erhöhte Bilirubin-Konzentration im Blut (Leberwerte)

**Selten** (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Imraldi aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett des Umkartons nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternative Lagerung:

Wenn erforderlich (zum Beispiel, wenn Sie verreisen), darf eine einzelne Imraldi-Fertigspritze auch bis zu 28 Tage lang bei Raumtemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25 °C und vor Licht geschützt). Sobald die Spritze erst einmal aus dem Kühlschrank genommen wurde, um sie bei Raumtemperatur zu lagern, müssen Sie sie innerhalb dieser 28 Tage verbrauchen oder wegwerfen, auch wenn Sie sie in den Kühlschrank zurücklegen.

Sie sollten sich das Datum notieren, an dem Sie die Fertigspritze das erste Mal aus dem Kühlschrank nehmen. Auch sollten Sie sich das Datum notieren, zu dem Sie die Fertigspritze wegwerfen müssen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Imraldi enthält**

- Der Wirkstoff ist: Adalimumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumcitrat, Citronensäure-Monohydrat, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sorbitol, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

## **Wie Imraldi aussieht und Inhalt der Packung**

Imraldi 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze wird als 0,8 ml klare bis opaleszierende und farblose bis blassbraune Lösung geliefert.

Imraldi steht in Packungen mit 1, 2, 4 oder 6 Fertigspritze(n) (Glasart I) mit Edelstahlnadel, starrem Nadelschutz, Gummikolben, Kolbenstange, Spritzenkörper mit Sicherheitsschutz und Fingerflansch für eine patientengerechte Anwendung zur Verfügung, und 2, 2, 4 bzw. 6 Alkoholtupfer sind in den jeweiligen Packungen enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Nederlande

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

Falls Sie weitere Informationen über dieses Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**België/Belgique/Belgien**  
Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 2 2191218

**България**  
Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 35929621200

**Česká republika**  
Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 255 706 200

**Danmark**  
Biogen (Denmark) A/S  
Tlf.: + 45 77 41 57 57

**Deutschland**  
Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

**Eesti**  
Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 618 9551

**Lietuva**  
Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 5 259 6176

**Luxembourg/Luxemburg**  
Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +32 2 2191218

**Magyarország**  
Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 899 9880

**Malta**  
Pharma.MT Ltd  
Tel: + 35621337008

**Nederland**  
Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 20 542 2000

**Norge**  
Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 23 40 01 00

**Ελλάδα**  
Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 302108771500

**España**  
Biogen Spain, S.L.  
Tel: +34 91 310 7110

**France**  
Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**  
Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 6646 563

**Ireland**  
Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 463 7799

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**  
Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 02 584 99 010

**Κύπρος**  
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 76 57 15

**Latvija**  
Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 68 688 158

**Österreich**  
Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 1 484 46 13

**Polska**  
Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 351 51 00

**Portugal**  
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 21 318 8450

**România**  
Ewopharma Romania SRL  
Tel: + 40212601344

**Slovenija**  
Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 1 511 02 90

**Slovenská republika**  
Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 2 323 340 08

**Suomi/Finland**  
Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 207 401 200

**Sverige**  
Biogen Sweden AB  
Tel: +46 8 594 113 60

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

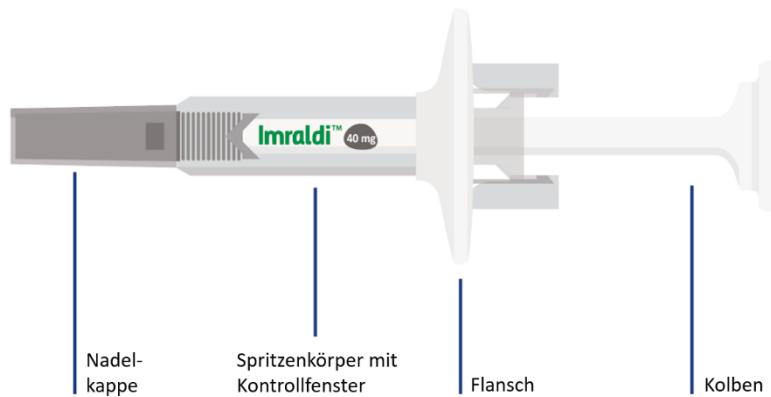
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar <http://www.ema.europa.eu/>.

## 7. Hinweise zur Anwendung

Befolgen Sie diese Hinweise sorgfältig. Dann werden Sie die Injektionen schon bald zügig und sicher durchführen können.

- Lassen Sie sich von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal zeigen, wie die Fertigspritze angewendet wird, bevor Sie selbst mit den Injektionen beginnen. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal sollten darauf achten, dass Sie die Spritze korrekt anwenden können.

### Ihre Einzeldosis-Fertigspritze



Nachdem Sie den Kolben ganz heruntergedrückt haben, zieht sich die Nadel zurück, um Nadelstichverletzungen vorzubeugen.

### Handhabung Ihrer Fertigspritze

#### Aufbewahrung der Spritze

- Lagern Sie die Spritze im Kühlschrank, frieren Sie sie aber nicht ein.
- Bewahren Sie die Spritze im Umkarton vor Licht geschützt auf.
- Bewahren Sie die Spritze für Kinder unzugänglich auf.

#### Entsorgung der Spritze

- Verwenden Sie jede Spritze nur ein einziges Mal. Verwenden Sie eine Spritze auf keinen Fall ein weiteres Mal.
- Entsorgen Sie die gebrauchte Spritze in einem Abwurfbehälter nach Anweisung Ihres Arztes, des medizinischen Fachpersonals oder Ihres Apothekers.

#### Achtung!

- Wenn Ihnen die Spritze mit noch AUFGESETZTER Kappe hinunterfällt, können Sie sie weiterhin verwenden.  
Wenn Ihnen die Spritze mit bereits ABGEZOGENER Kappe hinunterfällt, dürfen Sie sie nicht mehr verwenden. Die Nadel könnte dann verschmutzt oder beschädigt sein.
- Verwenden Sie keine beschädigte Spritze.

## Auswahl und Behandlung der Injektionsstelle

- Wählen Sie die Injektionsstelle in einem Areal mit Unterhautfettgewebe aus:  
Solche Areale, z. B. im Bauchbereich, sind als Injektionsstellen grundsätzlich am besten geeignet. Areale mit Unterhautfettgewebe sind leichter zu einer Hautfalte zusammenzudrücken und für ein korrektes Einführen der Nadel besonders gut geeignet.
- Wählen Sie für jede neue Injektion eine andere Injektionsstelle:  
Um Entzündungen und Blutergüsse vorzubeugen, wählen Sie bitte ein Areal aus, an dem schon länger keine Injektion mehr durchgeführt wurde.
- Drücken Sie den Kolben langsam herunter:  
Zu schnelle Injektionen können manchmal schmerhaft sein. Wenn Sie den Spritzenkolben langsam herunterdrücken, ist die Injektion möglicherweise weniger unangenehm.

## Wie wird die Injektion mit der Fertigspritze vorgenommen?

### 1. Bereitlegen der benötigten Gegenstände



Legen Sie die Fertigspritze und die Alkoholtupfer auf einer sauberen, trockenen Arbeitsfläche bereit.

- Vergessen Sie nicht, sich die Hände zu waschen!
- Ziehen Sie die Kappe noch nicht ab!

### 2. 15–30 Minuten warten



Warten Sie 15–30 Minuten, damit die Fertigspritze Raumtemperatur erreichen kann. Dann ist die Injektion weniger schmerhaft.

- Ziehen Sie die Kappe noch nicht ab!

### 3. Kontrolle des Arzneimittels und des Verfalldatums

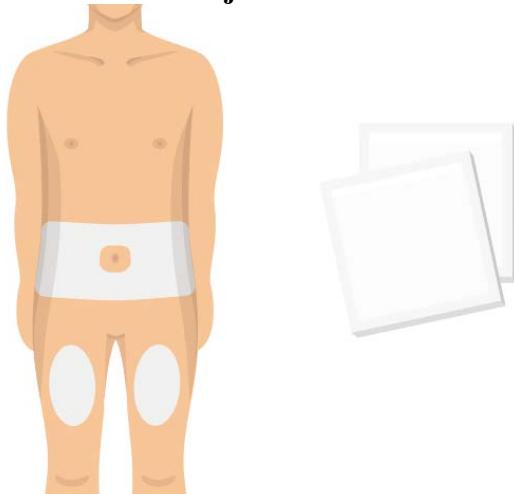


Vergewissern Sie sich stets, dass Ihr Arzneimittel klar bis opaleszierend, farblos bis blassbraun, frei von Schwebeteilchen und noch nicht abgelaufen ist. Wenn Ihr Arzneimittel nicht klar bis opaleszierend, nicht farblos bis blassbraun, nicht frei von Schwebeteilchen oder bereits abgelaufen ist, dürfen Sie es nicht verwenden.

Eventuell sind eine oder mehrere Luftblasen sichtbar. Das ist in Ordnung. Es besteht keine Veranlassung, diese zu entfernen.

- Ziehen Sie die Kappe noch nicht ab!

#### 4. Auswahl der Injektionsstelle und Reinigen der Haut

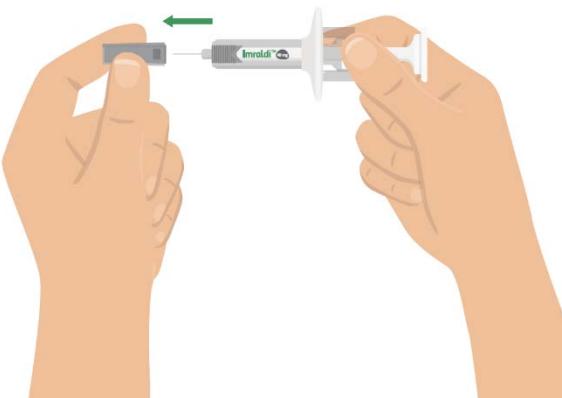


Wählen Sie in einem geeigneten Körperareal eine Injektionsstelle aus. Am besten geeignet sind die Bauchdecke (außer dem Bereich um den Bauchnabel) und die Oberschenkel.

Reinigen Sie die gewählte Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer. Berühren Sie diesen Bereich danach nicht mehr, bevor Sie die Injektion durchführen.

- Vermeiden Sie Hautstellen, die Entzündungszeichen, Blutergüsse, Narben, Abschuppungen oder rote Flecken aufweisen.

#### 5. Abziehen der Nadelkappe

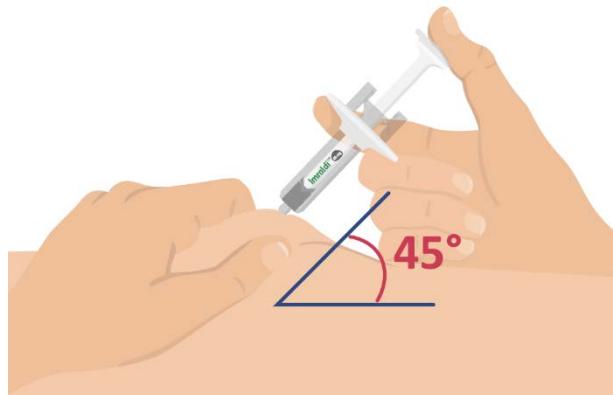


Ziehen Sie die Nadelkappe vorsichtig ab.

Wenn ein paar Tropfen Flüssigkeit aus der Nadel austreten, ist das ganz normal.

Wenn Sie die Nadelkappe abziehen, bevor Sie für die Injektion bereit sind, **dürfen Sie die Nadelkappe auf keinen Fall wieder auf die Nadel aufsetzen**. Denn dadurch könnte die Nadel verbogen oder beschädigt werden. Außerdem könnten Sie sich dabei versehentlich stechen, oder es könnte zum Auslaufen von Arzneimittel kommen.

## 6. Bilden einer Hautfalte und Einstechen der Nadel



Bilden Sie durch vorsichtiges Zusammendrücken des ausgewählten Hautareals eine Hautfalte und stechen Sie die Nadel in diese in einem Winkel von ungefähr 45 Grad vollständig ein.

## 7. Herunterdrücken des Kolbens bis zum Anschlag



Halten Sie die Spritze ruhig und drücken Sie den Kolben ganz herunter.

Nehmen Sie dann den Daumen vom Kolbenkopf, damit sich die Nadel in den Spritzenkörper zurückziehen kann.

## 8. Entfernen und Entsorgen der Spritze

Sie haben Ihre Dosis erhalten, wenn...

- ✓ sich die Nadel zurückgezogen hat
- ✓ der Kolben ganz nach unten gedrückt wurde
- ✓ kein Arzneimittel ausgelaufen ist (ein kleiner Tropfen macht nichts)



Heben Sie die Spritze von der Haut ab.

Überzeugen Sie sich nach der Injektion von Imraldi davon, dass sich die Nadel zurückgezogen hat, und entsorgen Sie die gebrauchte Spritze sofort in einem Abwurfbehälter wie von Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker angewiesen.

- Sind Sie sich nicht sicher, ob Sie Ihre Dosis (ganz) erhalten haben? Dann wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker.

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Imraldi 40 mg Injektionslösung im Fertigpen Adalimumab

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Von Ihrem Arzt erhalten Sie außerdem einen Patientenpass, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Imraldi beachten sollten. Führen Sie diesen Patientenpass während der Behandlung und bis zu 4 Monate nach Ihrer letzten Imraldi-Injektion (bzw. der letzten Imraldi-Injektion Ihres Kindes) mit sich.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind (siehe Abschnitt 4).

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Imraldi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Imraldi beachten?
3. Wie ist Imraldi anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Imraldi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Hinweise zur Anwendung

#### 1. Was ist Imraldi und wofür wird es angewendet?

Imraldi enthält den Wirkstoff Adalimumab, der auf das körpereigene Abwehrsystem (Immunsystem) einwirkt.

Imraldi ist zur Behandlung folgender Erkrankungen vorgesehen:

- rheumatoide Arthritis,
- polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis,
- Enthesitis-assoziierte Arthritis,
- ankylosierende Spondylitis,
- axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist,
- Psoriasis-Arthritis,
- Psoriasis,
- Hidradenitis suppurativa,
- Morbus Crohn,
- Colitis ulcerosa und
- nicht infektiöse Uveitis.

Der Wirkstoff in Imraldi, Adalimumab, ist ein monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße, die an eine bestimmte Zielsubstanz andocken.

Die Zielsubstanz von Adalimumab ist ein bestimmtes Eiweiß mit der Bezeichnung TNF-alpha (Tumornekrosefaktor-alpha). TNF-alpha liegt bei den oben genannten entzündlichen Erkrankungen in erhöhtem Maße vor. Indem es an TNF-alpha andockt, verhindert Imraldi den Entzündungsprozess bei diesen Erkrankungen.

## Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke.

Imraldi wird angewendet, um die rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie eine mäßige bis schwere aktive rheumatoide Arthritis haben, werden Ihnen möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat) verabreicht. Wenn die Wirkung dieser Arzneimittel nicht ausreichend ist, erhalten Sie Imraldi, um Ihre rheumatoide Arthritis zu behandeln.

Imraldi kann auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

Imraldi kann das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke verlangsamen und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessern.

Imraldi wird üblicherweise mit Methotrexat verwendet. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Imraldi auch alleine angewendet werden.

## Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und die Enthesitis-assoziierte Arthritis sind entzündliche Erkrankungen der Gelenke, die meist bereits im Kindesalter beginnen.

Imraldi wird angewendet, um die polyartikuläre idiopathische Arthritis bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren bzw. die Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zu behandeln. Der Patient erhält möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat). Wenn die Wirkung dieser Arzneimittel nicht ausreichend ist, erhält der Patient Imraldi, um die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis oder Enthesitis-assoziierte Arthritis zu behandeln.

## Ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist

Die ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, sind entzündliche Erkrankungen der Wirbelsäule.

Imraldi wird angewendet, um die ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie eine ankylosierende Spondylitis oder axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, haben, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn die Wirkung dieser Arzneimittel nicht ausreichend ist, erhalten Sie Imraldi, um die Anzeichen und Beschwerden Ihrer Erkrankung zu vermindern.

## Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke, die in Verbindung mit Schuppenflechte (Psoriasis) auftritt.

Imraldi wird angewendet, um die Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Imraldi kann das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke verlangsamen und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessern.

## Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte mit klar abgegrenzten Hautstellen) ist eine entzündliche Hauterkrankung, die rote, schuppige, verkrustete Stellen auf der Haut verursacht, die mit silbrigen Schuppen bedeckt sind. Plaque-Psoriasis kann auch die Nägel befallen, sodass diese spröde werden,

sich verdicken und sich vom Nagelbett abheben, was schmerhaft sein kann. Es wird angenommen, dass die Schuppenflechte durch ein Problem mit dem körpereigenen Abwehrsystem verursacht wird. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Produktion von Hautzellen.

Imraldi wird angewendet, um die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen zu behandeln. Imraldi wird auch angewendet, um schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, die 30 kg und mehr wiegen, zu behandeln, bei denen eine äußerliche, örtliche Behandlung und Behandlungen mit Licht (Phototherapien) nicht sehr gut gewirkt haben oder nicht geeignet sind.

#### Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Erwachsenen und Jugendlichen

Hidradenitis suppurativa ist eine langfristige und oft schmerzhafte entzündliche Hauterkrankung. Zu den Beschwerden gehören unter anderem druckempfindliche Knötchen und Eiteransammlungen (Abszesse), aus denen Eiter austreten kann. Am häufigsten sind bestimmte Bereiche der Haut betroffen, wie z. B. unter den Brüsten, unter den Achseln, an den Innenseiten der Oberschenkel, in der Leistengegend und am Gesäß. An den betroffenen Stellen kann es auch zu Vernarbungen kommen.

Imraldi wird zur Behandlung der Hidradenitis suppurativa bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren angewendet. Imraldi kann die Anzahl Ihrer Knötchen und Eiteransammlungen verringern und kann die Schmerzen, die oft mit dieser Erkrankung einhergehen, lindern. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn die Wirkung dieser Arzneimittel nicht ausreichend ist, erhalten Sie Imraldi.

#### Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Darms.

Imraldi wird angewendet zur Behandlung von Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren. Wenn Sie an Morbus Crohn erkrankt sind, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn die Wirkung dieser Arzneimittel nicht ausreichend ist, erhalten Sie Imraldi, um die Anzeichen und Beschwerden von Morbus Crohn zu vermindern.

#### Colitis ulcerosa bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Dickdarms.

Imraldi wird angewendet, um mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren zu behandeln. Wenn Sie an Colitis ulcerosa erkrankt sind, erhalten Sie möglicherweise zuerst andere Arzneimittel. Wenn die Wirkung dieser Arzneimittel nicht ausreichend ist, erhalten Sie Imraldi, um die Anzeichen und Beschwerden Ihrer Erkrankung zu vermindern.

#### Nicht infektiöse Uveitis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Die nicht infektiöse Uveitis ist eine entzündliche Erkrankung, die bestimmte Teile des Auges betrifft.

Imraldi wird angewendet zur Behandlung von

- Erwachsenen mit nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im hinteren Bereich des Auges
- Kindern mit chronischer nicht infektiöser Uveitis ab 2 Jahren mit einer Entzündung im vorderen Bereich des Auges.

Diese Entzündung kann dazu führen, dass man schlechter sieht und/oder dass man Schwebeteile sieht (schwarze Punkte oder Schlieren, die sich durch das Blickfeld bewegen). Imraldi wirkt, indem es die Entzündung verringert.

## **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Imraldi beachten?**

### **Imraldi darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Adalimumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an Tuberkulose oder einer anderen schweren Infektion erkrankt sind (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnpa
- wenn Sie an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) erkrankt sind. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt über zurückliegende oder bestehende ernsthafte Herzbeschwerden berichten (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Imraldi anwenden.

#### Allergische Reaktion

- Sollten bei Ihnen **allergische Reaktionen** auftreten mit Anzeichen, wie Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, spritzen Sie sich kein weiteres Imraldi mehr und setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung, da diese Reaktionen in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein können.

#### Infektion

- Wenn Sie an einer **Infektion** erkrankt sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Imraldi-Behandlung beginnen. Auch dann, wenn Sie die Infektion schon länger haben, oder die Infektion örtlich begrenzt ist (z. B. ein Unterschenkelgeschwür). Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.
- Während der Behandlung mit Imraldi können Sie leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko kann sich zusätzlich erhöhen, wenn Ihre Lungenfunktion verringert ist. Diese Infektionen können schwer sein und umfassen Tuberkulose, Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien verursacht werden, andere ungewöhnliche Infektionen, die auftreten, wenn das Immunsystem geschwächt ist (opportunistische Infektionen), sowie Blutvergiftung (Sepsis). In seltenen Fällen können diese Infektionen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnpa

#### Tuberkulose

- Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung mit Imraldi auf Anzeichen und Krankheitserscheinungen einer **Tuberkulose** untersuchen, da bei mit Imraldi behandelten Patienten von Tuberkulosefällen berichtet wurde. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgesichte und Tests (z. B. eine Röntgen-Aufnahme des Brustkorbs und ein Tuberkulintest). Die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten in Ihrem Patientenpass dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie jemals Tuberkulose hatten oder wenn Sie in engem Kontakt zu jemandem standen, der Tuberkulose hatte. Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar dann wenn Sie eine vorbeugende Behandlung gegen Tuberkulose bekommen haben. Sollten Anzeichen einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt.

#### Reisen/wiederkehrende Infektionen

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich in Regionen aufgehalten haben oder in Regionen gereist sind, in denen Pilzinfektionen häufig vorkommen (z. B. Histoplasmose, Kokzidiodomykose oder Blastomykose).
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit unter wiederkehrenden Infektionen oder anderen Krankheiten litten, die das Risiko einer Infektion erhöhen.

### Hepatitis-B-Virus

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Träger des **Hepatitis-B-Virus (HBV)** sind, wenn Sie eine aktive HBV-Infektion haben oder wenn Sie ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion aufweisen. Ihr Arzt sollte Sie auf HBV untersuchen. Imraldi kann zu einem erneuten Ausbruch einer HBV-Infektion bei Personen führen, die dieses Virus tragen. In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von weiteren Arzneimitteln, die das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken, kann der erneute Ausbruch einer HBV-Infektion lebensbedrohend sein.

### Über 65 Jahre alt

- Wenn Sie über 65 Jahre alt sind, können Sie für Infektionen anfälliger sein, während Sie Imraldi nehmen. Sie und Ihr Arzt sollten besonders auf Anzeichen einer Infektion achten, während Sie mit Imraldi behandelt werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie Anzeichen von Infektionen wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnpotprobleme bekommen.

### Operation oder Zahnbehandlung

- Informieren Sie Ihren Arzt vor einer **Operation oder einer Zahnbehandlung** über Ihre Behandlung mit Imraldi. Ihr Arzt kann ein kurzzeitiges Absetzen der Imraldi-Behandlung empfehlen.

### Demyelinisierende Erkrankung

- Wenn Sie eine **demyelinisierende Erkrankung** (eine Erkrankung, bei der die schützende Hülle, welche die Nervenfasern umgibt, angegriffen wird, wie z. B. multiple Sklerose) haben oder entwickeln, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie Imraldi erhalten bzw. weiter anwenden sollten. Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt, wenn es bei Ihnen zu Anzeichen wie verändertem Sehvermögen oder Kraftlosigkeit in den Armen oder Beinen kommt oder wenn sich Körperteile taub oder kribbelig anfühlen.

### Impfstoffe

- Gewisse **Impfstoffe** enthalten abgeschwächte, aber noch lebende Formen krankheitsverursachender Bakterien oder Viren, und diese Impfstoffe sollten während der Behandlung mit Imraldi nicht verwendet werden. Besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt. Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Behandlungsbeginn mit Imraldi alle für das jeweilige Alter vorgesehenen Impfungen durchzuführen. Wenn Sie Imraldi während der Schwangerschaft erhalten, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko während ungefähr der ersten 5 Monate nach der letzten Imraldi-Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhalten hatten, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Imraldi während der Schwangerschaft angewendet haben, so dass diese darüber entscheiden können, ob Ihr Säugling eine Impfung erhalten sollte.

## Herzschwäche

- Wenn Sie eine **leichte Herzschwäche** (Herzinsuffizienz) haben und mit Imraldi behandelt werden, muss Ihre Herzschwäche sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie schwerwiegende Herzprobleme haben oder gehabt haben. Entwickeln Sie neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzschwäche (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob Sie Imraldi weiterhin erhalten sollten.

## Fieber, blaue Flecken, Blutungen oder Blässe

- Die körpereigene Produktion von Blutzellen, die Ihrem Körper bei der Infektabwehr oder beim Stoppen von Blutungen helfen, kann bei einigen Patienten vermindert sein. Wenn Sie anhaltendes **Fieber** bekommen, sehr leicht **blaue Flecken** entwickeln oder **bluten** oder sehr **blass** aussehen, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden.

## Krebs

- Es gab sehr selten Fälle bestimmter **Krebsarten** bei Kindern und Erwachsenen, die Imraldi oder andere TNF-alpha-Hemmer erhielten. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatischen Arthritis und langjährig bestehender Erkrankung können ein im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko aufweisen für die Entwicklung eines **Lymphoms** (Krebs, der das Lymphsystem betrifft) und von Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft). Wenn Sie Imraldi anwenden, kann sich Ihr Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die mit Imraldi behandelt wurden, eine besondere und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit dem Wirkstoff Azathioprin oder Mercaptopurin behandelt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Azathioprin oder Mercaptopurin zusammen mit Imraldi einnehmen.
- Darüber hinaus wurden bei Patienten unter Imraldi-Therapie Fälle mit **Hauttumoren, die keine Melanome waren**, beobachtet. Falls während oder nach der Behandlung neue Hautveränderungen auftreten oder sich das Aussehen bereits bestehender Hautmale oder Hautverletzungen verändert, informieren Sie bitte Ihren Arzt.
- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNF-alpha-Hemmer **Krebsarten** aufgetreten. Unter diesen Krebsarten waren **keine Lymphome**. Wenn Sie COPD haben oder wenn Sie stark rauchen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNF-alpha-Hemmer für Sie geeignet ist.

## Lupusähnliches Syndrom

- In seltenen Fällen kann die Behandlung mit Imraldi ein lupusähnliches Syndrom auslösen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, falls Symptome wie ein anhaltender, nicht erkläbarer Hautausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen oder Müdigkeit auftreten.

## **Kinder und Jugendliche**

- Wenden Sie Imraldi nicht bei Kleinkindern mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis an, die jünger als 2 Jahre sind.
- Verwenden Sie nicht den 40 mg-Fertigpen, wenn andere Dosierungen als 40 mg empfohlen werden.

## **Anwendung von Imraldi zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder Sie beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Imraldi kann zusammen mit Basistherapeutika (wie Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen) und mit Kortikosteroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht steroidhaltiger entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR), verwendet werden.

Sie dürfen Imraldi nicht zusammen mit Arzneimitteln verwenden, die als Wirkstoffe Anakinra oder Abatacept enthalten, da ein erhöhtes Risiko einer schwerwiegenden Infektion besteht. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

- Sie sollten eine geeignete Verhütungsmethode in Erwägung ziehen, um nicht schwanger zu werden, und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Imraldi Injektion verhüten.
- Wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt vor Anwendung dieses Arzneimittels um Rat.
- Imraldi sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies erforderlich ist.
- Laut einer Studie mit Schwangeren bestand bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, kein höheres Risiko für Geburtsfehler als bei Kindern von Müttern mit der gleichen Erkrankung, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden.
- Imraldi kann während der Stillzeit angewendet werden.
- Wenn Sie Imraldi während Ihrer Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, eine Infektion zu bekommen.
- Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Imraldi während der Schwangerschaft angewendet haben, bevor Ihr Säugling eine Impfung bekommt. Weitere Information siehe im Abschnitt zu Impfungen unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Imraldi kann einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Bei der Anwendung von Imraldi kann das Sehvermögen beeinträchtigt sein und es kann das Gefühl auftreten, dass sich der Raum dreht (Vertigo).

### **Imraldi enthält Natrium und Sorbitol**

#### *Sorbitol*

Dieses Arzneimittel enthält 20 mg Sorbitol pro Fertigpen. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

#### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,8-ml-Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist Imraldi anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

**Erwachsene mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis oder axialer Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist**

Imraldi Fertigspritze und Fertigpen stehen nur als 40 mg-Dosis zur Verfügung. Es ist daher nicht möglich, Imraldi Fertigspritze und Fertigpen bei Kindern und Jugendlichen anzuwenden, die weniger als eine volle 40 mg-Dosis benötigen. Ist eine andere Dosis erforderlich, sind andere Darreichungsformen, die eine solche Dosierung ermöglichen, anzuwenden.

Imraldi wird unter die Haut gespritzt (subkutane Anwendung). Die übliche Dosis für Erwachsene mit rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, und für Patienten mit Psoriasis-Arthritis beträgt 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis verabreicht wird.

Während Sie Imraldi bei rheumatoider Arthritis anwenden, wird die Gabe von Methotrexat fortgesetzt. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Imraldi auch alleine angewendet werden.

Falls Sie an rheumatoider Arthritis erkrankt sind und kein Methotrexat begleitend zu Ihrer Behandlung mit Imraldi erhalten, kann Ihr Arzt sich für eine Adalimumab-Gabe von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche entscheiden.

#### Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

##### *Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 10 kg und unter 30 kg*

Die empfohlene Dosierung von Imraldi beträgt 20 mg jede zweite Woche.

##### *Kinder ab 2 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr*

Die empfohlene Dosierung von Imraldi beträgt 40 mg jede zweite Woche.

#### Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Enthesitis-assozierter Arthritis

##### *Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg*

Die empfohlene Dosierung von Imraldi beträgt 20 mg jede zweite Woche.

##### *Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr*

Die empfohlene Dosierung von Imraldi beträgt 40 mg jede zweite Woche.

#### Erwachsene mit Psoriasis

Die übliche Dosierung für erwachsene Psoriasispatienten ist eine Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis. Sie sollten Imraldi so lange spritzen, wie Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben. Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

#### Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

##### *Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren und einem Körpergewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg*

Die empfohlene Anfangsdosis von Imraldi beträgt 20 mg, gefolgt von 20 mg eine Woche später. Danach werden üblicherweise 20 mg jede zweite Woche verabreicht.

##### *Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren und einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr*

Die empfohlene Anfangsdosis von Imraldi beträgt 40 mg, gefolgt von 40 mg eine Woche später. Danach werden üblicherweise 40 mg jede zweite Woche verabreicht.

#### Erwachsene mit Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Die übliche Dosierung für Hidradenitis suppurativa ist eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier 40 mg-Injektionen an einem Tag oder als zwei 40 mg-Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von einer Dosis von 80 mg (als zwei 40 mg-Injektionen an einem Tag) zwei Wochen später. Nach zwei weiteren Wochen wird die Behandlung mit einer Dosis von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche nach Anweisung Ihres Arztes fortgesetzt. Es wird empfohlen, dass Sie an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwenden.

#### Jugendliche mit Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) zwischen 12 und 17 Jahren und einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr

Die empfohlene Anfangsdosis von Imraldi beträgt 80 mg (als zwei 40 mg-Injektionen an einem Tag). Nach einer Woche werden 40 mg jede zweite Woche verabreicht. Der Patient unzureichend auf die Behandlung mit Imraldi 40 mg jede zweite Woche anspricht, kann der Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

Es wird empfohlen, dass der Patient an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwendet.

#### Erwachsene mit Morbus Crohn

Die übliche Dosierung für Morbus Crohn ist zu Beginn 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), zwei Wochen später 40 mg und danach 40 mg alle zwei Wochen. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann Ihnen Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier 40 mg-Injektionen an einem Tag oder von zwei 40 mg-Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später und danach 40 mg jede zweite Woche. Wenn die Wirkung dieser Dosis nicht ausreichend ist, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

#### Kinder und Jugendliche mit Morbus Crohn

##### *Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren und einem Körpergewicht unter 40 kg*

Die übliche Dosierung beträgt zu Beginn 40 mg, gefolgt von 20 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) verschreiben, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede Woche erhöhen.

##### *Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren und einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr:*

Die übliche Dosierung beträgt zu Beginn 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt des Kindes eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier 40 mg-Injektionen an einem Tag oder von zwei 40 mg-Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche. Wenn die Wirkung dieser Dosis nicht ausreichend ist, kann der Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche erhöhen oder 80 mg jede zweite Woche.

## Erwachsene mit Colitis ulcerosa

Die übliche Dosis von Imraldi beträgt für Erwachsene mit Colitis ulcerosa zu Beginn 160 mg (als vier 40 mg-Injektionen an einem Tag oder von zwei 40 mg-Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später und danach 40 mg jede zweite Woche. Wenn die Wirkung dieser Dosis nicht ausreichend ist, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

## Kinder und Jugendliche mit Colitis ulcerosa

### *Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg*

Die übliche Dosierung von Imraldi beträgt zu Beginn 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg (als eine Injektion von 40 mg) zwei Wochen später. Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche.

Patienten, die 18 Jahre alt werden, während sie jede zweite Woche 40 mg erhalten, sollten die verschriebene Dosis weiterhin spritzen.

### *Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr*

Die übliche Dosierung von Imraldi beträgt zu Beginn 160 mg (als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später. Danach beträgt die übliche Dosierung 80 mg jede zweite Woche.

Patienten, die 18 Jahre alt werden, während sie jede zweite Woche 80 mg erhalten, sollten die verschriebene Dosis weiterhin spritzen.

## Erwachsene mit nicht infektiöser Uveitis

Die übliche Dosierung für Erwachsene mit nicht infektiöser Uveitis beträgt 80 mg (als zwei Injektionen an einem Tag) als Anfangsdosis, gefolgt von 40 mg eine Woche später und danach 40 mg alle zwei Wochen. Sie sollten Imraldi so lange anwenden, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.

Bei nicht infektiöser Uveitis können Kortikosteroide oder andere Arzneimittel, die das körpereigene Abwehrsystem beeinflussen, während der Behandlung mit Imraldi weiter genommen werden. Imraldi kann auch alleine angewendet werden.

## Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit chronischer nicht infektiöser Uveitis

### *Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht unter 30 kg*

Die übliche Dosierung von Imraldi beträgt 20 mg alle 2 Wochen gemeinsam mit Methotrexat.

Der Arzt Ihres Kindes kann auch eine Anfangsdosis von 40 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden kann.

### *Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr*

Die übliche Dosierung von Imraldi beträgt 40 mg alle 2 Wochen gemeinsam mit Methotrexat.

Ihr Arzt kann auch eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden kann.

## **Art der Anwendung**

Imraldi wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion). Hinweise zur Anwendung siehe Abschnitt 7.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Imraldi angewendet haben, als Sie sollten**

Falls Sie Imraldi versehentlich häufiger gespritzt haben, als Sie sollten, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker und erläutern Sie ihm, dass Sie mehr als erforderlich gespritzt haben. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

### **Wenn Sie die Anwendung von Imraldi vergessen haben**

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Imraldi-Dosis spritzen, sobald Ihnen dies auffällt. Spritzen Sie Ihre darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

### **Wenn Sie die Anwendung von Imraldi abbrechen**

Die Entscheidung, die Anwendung von Imraldi abzubrechen, müssen Sie mit Ihrem Arzt besprechen. Die Anzeichen Ihrer Erkrankung können nach Abbruch der Behandlung zurückkehren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Einige können jedoch auch schwerwiegend sein und müssen behandelt werden. Nebenwirkungen können bis vier Monate nach der letzten Injektion von Imraldi oder noch später auftreten.

**Nehmen Sie unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch**, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Starker Hauthausschlag, Nesselsucht oder andere Anzeichen einer allergischen Reaktion;
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen;
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken;
- Kurzatmigkeit bei Belastung oder im Liegen oder Schwellung der Füße.

**Benachrichtigen Sie so bald wie möglich Ihren Arzt**, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnpflegeprobleme, Brennen beim Wasserlassen;
- Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit;
- Husten;
- Kribbeln;
- Taubheit;
- Doppelzähne;
- Schwäche in Armen oder Beinen;
- Eine Beule oder offene Stellen, die nicht abheilen;
- Anzeichen und Krankheitsscheinungen, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe.

Die oben beschriebenen Anzeichen können ein Hinweis sein auf die nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen, die mit Adalimumab beobachtet wurden:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz);
- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung);
- Kopfschmerzen;
- Bauchschmerzen;
- Übelkeit und Erbrechen;
- Hautausschlag;
- Schmerzen in Muskeln.

**Häufig** (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Schwere Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe);
- Darminfektionen (einschließlich Magen-Darm-Grippe);
- Infektionen der Haut (einschließlich Entzündung des Unterhautzellgewebes und Gürtelrose);
- Infektionen des Ohres;
- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahnhinfektionen und Fieberbläschen);
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane;
- Harnwegsinfektion;
- Pilzinfektionen;
- Gelenkinfektionen;
- Gutartige Tumoren;
- Hautkrebs;
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie);
- Flüssigkeitsverlust (Dehydratation);
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression);
- Angstgefühl;
- Schlafstörungen;
- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl);
- Migräne;
- Symptome einer Nervenwurzelkompression (Hexenschuss, einschließlich Rückenschmerzen und Beinschmerzen);
- Sehstörungen;
- Augenentzündung;
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges;
- Vertigo (Drehnschwindel);
- Herzrasen;
- Hoher Blutdruck;
- Hitzegefühl;
- Hämatom (Bluterguss);
- Husten;
- Asthma;
- Kurzatmigkeit;
- Magen-Darm-Blutungen;
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen);
- Saures Aufstoßen;
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockener Augen und trockenem Mund);
- Juckreiz;
- Juckender Hautausschlag;
- Blaue Flecken;
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme);
- Brüchige Finger- und Fußnägel;

- Vermehrtes Schwitzen;
- Haarausfall;
- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Schuppenflechte (Psoriasis);
- Muskelkrämpfe;
- Blut im Urin;
- Nierenprobleme;
- Schmerzen im Brustraum;
- Ödeme (Wasseransammlungen im Körper, die zu einem Anschwellen der betroffenen Gewebe führen);
- Fieber;
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken;
- Verzögerte Wundheilung.

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen):

- Tuberkulose und andere Infektionen, die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist (opportunistische Infektionen);
- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung);
- Augeninfektionen;
- Bakterielle Infektionen;
- Entzündung und Infektion des Dickdarms (Divertikulitis);
- Krebskrankungen, einschließlich Krebs, der das Lymphsystem betrifft (Lymphom) und Melanom (schwarzer Hautkrebs);
- Immunstörungen, welche die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten als so genannte Sarkoidose vor);
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße);
- Zittern (Tremor);
- Neuropathie (Nervenschäden);
- Schlaganfall;
- Hörverlust, Ohrensausen;
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge;
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können;
- Herzinfarkt (Myokardinfarkt);
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnung in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes;
- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung);
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie);
- Nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit in der Umgebung der Lunge (Pleuraerguss);
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht;
- Schluckstörungen;
- Gesichtsschwellung;
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine;
- Fettleber (Einlagerung von Fett in den Leberzellen);
- Nächtliches Schwitzen;
- Narbenbildung;
- Abnormaler Muskelabbau;
- Systemischer Lupus erythematoses (einschließlich Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen);
- Schlafstörungen;
- Impotenz;
- Entzündungen.

**Selten** (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen):

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft);
- Schwere allergische Reaktionen mit Schock;
- Multiple Sklerose;
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Sehnervs des Auges und Guillain-Barré-Syndrom, eine Erkrankung, die zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann);
- Herzstillstand;
- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge);
- Darmwanddurchbruch;
- Hepatitis;
- Erneuter Ausbruch von Hepatitis B;
- Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Abwehrsystem ausgelöst wird (Autoimmunhepatitis);
- Entzündung der Blutgefäße der Haut (kutane Vaskulitis);
- Stevens-Johnson-Syndrom (frühe Anzeichen sind Unwohlsein, Fieber, Kopfschmerzen und Hautausschlag);
- Gesichtsschwellung in Verbindung mit allergischen Reaktionen;
- Entzündlicher Hautausschlag (Erythema multiforme);
- Lupusähnliches Syndrom
- Angioödem (lokalisierte Schwellung der Haut);
- Lichenoide Hautreaktion (juckender, rötlicher bis violetter Hautausschlag).

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Hepatospleniales T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist);
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs);
- Kaposi-Sarkom, eine seltene Krebserkrankung, die mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 assoziiert ist. Das Kaposi-Sarkom tritt am häufigsten in Form von violetten Hautläsionen auf;
- Leberversagen;
- Verschlechterung einer sogenannten Dermatomyositis (tritt als Hautausschlag in Verbindung mit Muskelschwäche in Erscheinung);
- Gewichtszunahme (bei den meisten Patienten war die Gewichtszunahme gering).

Mit Adalimumab wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Anzeichen haben und nur durch Bluttests erkannt werden können.

Dazu gehören:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen;
- Erhöhte Blutfettwerte;
- Erhöhte Werte für Leberenzyme.

**Häufig** (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen;
- Erhöhte Harnsäurewerte;
- Abnormale Blutwerte für Natrium;
- Niedrige Blutwerte für Kalzium;
- Niedrige Blutwerte für Phosphat;

- Hohe Blutzuckerwerte;
- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase;
- Nachweis von Autoantikörpern im Blut;
- Hypokaliämie (Kaliummangel im Blut).

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen):

- Erhöhte Bilirubin-Konzentration im Blut (Leberwerte).

**Selten** (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Imraldi aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett des Umkartons nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternative Lagerung:

Wenn erforderlich (zum Beispiel, wenn Sie verreisen), darf ein einzelner Imraldi-Fertigpen auch bis zu 28 Tage lang bei Raumtemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25 °C und vor Licht geschützt). Sobald der Pen erst einmal aus dem Kühlschrank genommen wurde, um ihn bei Raumtemperatur zu lagern, müssen Sie ihn innerhalb dieser 28 Tage verbrauchen oder wegwerfen, auch wenn Sie ihn in den Kühlschrank zurücklegen.

Sie sollten sich das Datum notieren, an dem Sie den Fertigpen das erste Mal aus dem Kühlschrank nehmen. Auch sollten Sie sich das Datum notieren, zu dem Sie den Fertigpen wegwerfen müssen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Imraldi enthält**

- Der Wirkstoff ist Adalimumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumcitrat, Citronensäure-Monohydrat, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sorbitol, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

## **Wie Imraldi aussieht und Inhalt der Packung**

Imraldi 40 mg Injektionslösung im Fertigpen wird als 0,8 ml klare bis opaleszierende und farblose bis blassbraune Lösung geliefert.

Imraldi steht in Packungen mit 1, 2, 4 oder 6 Fertigpen(s) mit eingebauter Fertigspritze (Glasart I) mit Edelstahlnadel, starrem Nadelschutz und Gummikolben für eine patientengerechte Anwendung zur Verfügung, und 2, 2, 4 bzw. 6 Alkoholtupfer sind in den jeweiligen Packungen enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Niederlande

### **Hersteller**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Niederlande

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über dieses Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

### **België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A

Tél/Tel: + 32 2 2191218

### **Lietuva**

Biogen Lithuania UAB

Tel: +370 5 259 6176

### **България**

Ewopharma AG Representative Office

Тел.: + 35929621200

### **Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA

Tél/Tel: +32 2 2191218

### **Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

Tel: + 420 255 706 200

### **Magyarország**

Biogen Hungary Kft.

Tel.: + 36 1 899 9880

### **Danmark**

Biogen (Denmark) A/S

Tlf.: + 45 77 41 57 57

### **Malta**

Pharma.MT Ltd

Tel: + 35621337008

### **Deutschland**

Biogen GmbH

Tel: + 49 (0) 89 99 6170

### **Nederland**

Biogen Netherlands B.V.

Tel: + 31 20 542 2000

### **Eesti**

Biogen Estonia OÜ

Tel: + 372 618 9551

### **Norge**

Biogen Norway AS

Tlf: + 47 23 40 01 00

**Ελλάδα**  
Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 302108771500

**España**  
Biogen Spain, S.L.  
Tel: +34 91 310 7110

**France**  
Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**  
Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 6646 563

**Ireland**  
Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 463 7799

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**  
Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 02 584 99 010

**Κύπρος**  
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 76 57 15

**Latvija**  
Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 68 688 158

**Österreich**  
Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 1 484 46 13

**Polska**  
Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 351 51 00

**Portugal**  
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 21 318 8450

**România**  
Ewopharma Romania SRL  
Tel: + 40212601344

**Slovenija**  
Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 1 511 02 90

**Slovenská republika**  
Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 2 323 340 08

**Suomi/Finland**  
Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 207 401 200

**Sverige**  
Biogen Sweden AB  
Tel: +46 8 594 113 60

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

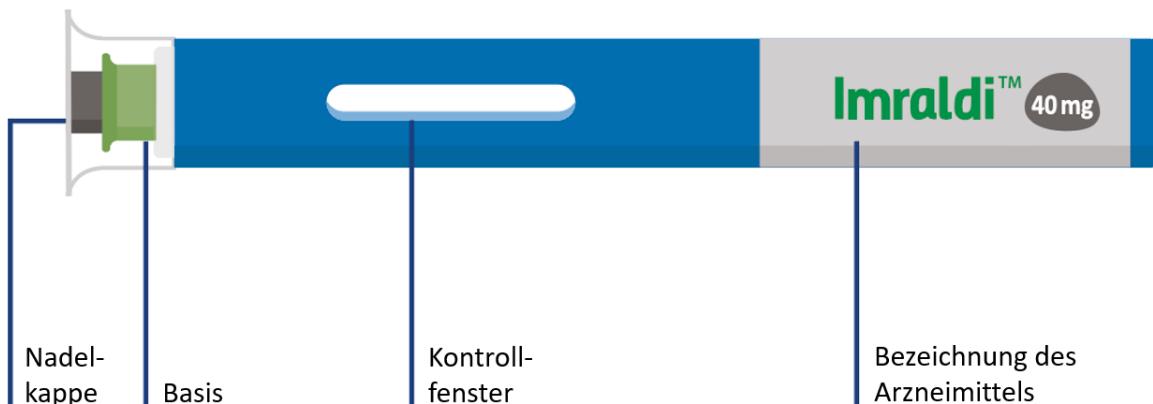
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar <http://www.ema.europa.eu/>.

## 7. Hinweise zur Anwendung

Befolgen Sie diese Hinweise sorgfältig. Dann werden Sie die Injektionen schon bald zügig und sicher durchführen können.

- Lassen Sie sich von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal zeigen, wie der Fertigen angewendet wird, bevor Sie selbst mit den Injektionen beginnen. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal sollten darauf achten, dass Sie den Pen korrekt anwenden können.

### Ihr Einzeldosis-Fertigpen



#### Auf dem Fertigpen befindet sich kein Knopf.

Die Nadel ist unter der grünen Basis verborgen. Wenn Sie den Fertigpen fest nach unten auf Ihre Haut drücken, beginnt die Injektion automatisch.

#### Handhabung Ihres Fertigpens

##### Aufbewahrung des Pens

- Lagern Sie den Pen im Kühlschrank, frieren Sie ihn aber nicht ein.
- Bewahren Sie den Pen im Umkarton vor Licht geschützt auf.
- Bewahren Sie den Pen für Kinder unzugänglich auf.

##### Entsorgung des Pens

- Verwenden Sie jeden Pen nur ein einziges Mal. Verwenden Sie einen Pen auf keinen Fall ein weiteres Mal.
- Entsorgen Sie den gebrauchten Pen in einem Abwurfbehälter nach Anweisung Ihres Arztes, des medizinischen Fachpersonals oder Ihres Apothekers.

##### Achtung!

- Wenn Ihnen der Pen mit noch AUFGESETZTER Kappe hinunterfällt, können Sie ihn weiterhin verwenden.  
Wenn Ihnen der Pen mit bereits ABGEZOGENER Kappe hinunterfällt, dürfen Sie ihn nicht mehr verwenden. Die Nadel könnte dann verschmutzt oder beschädigt sein.
- Verwenden Sie keinen beschädigten Pen.

## Auswahl und Behandlung der Injektionsstelle

- Wählen Sie die Injektionsstelle in einem Areal mit Unterhautfettgewebe aus:  
Solche Areale, z. B. im Bauchbereich, sind als Injektionsstellen grundsätzlich am besten geeignet. Areale mit Unterhautfettgewebe sind für ein korrektes Einführen der Nadel besonders gut geeignet.
- Wählen Sie für jede neue Injektion eine andere Injektionsstelle:  
Um Entzündungen und Blutergüsse vorzubeugen, wählen Sie bitte ein Areal aus, an dem schon länger keine Injektion mehr durchgeführt wurde.

## Wie wird die Injektion mit dem Fertigpen vorgenommen?

### 1. Bereitlegen der benötigten Gegenstände



Legen Sie den Fertigpen und die Alkoholtupfer auf einer sauberen, trockenen Arbeitsfläche bereit.

- Vergessen Sie nicht, sich die Hände zu waschen!
- Ziehen Sie die Kappe noch nicht ab!

### 2. 15–30 Minuten warten



Warten Sie 15–30 Minuten, damit der Fertigpen Raumtemperatur erreichen kann. Dann ist die Injektion weniger schmerhaft.

- Ziehen Sie die Kappe noch nicht ab!

### 3. Kontrolle des Arzneimittels und des Verfalldatums

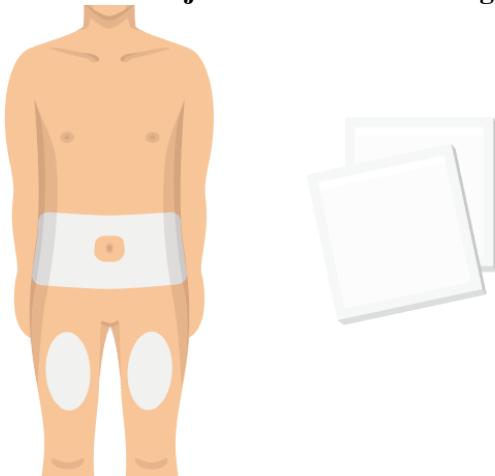


Vergewissern Sie sich stets, dass Ihr Arzneimittel klar bis opaleszierend, farblos bis blassbraun, frei von Schwebeteilchen und noch nicht abgelaufen ist. Wenn Ihr Arzneimittel nicht klar bis opaleszierend, nicht farblos bis blassbraun, nicht frei von Schwebeteilchen oder bereits abgelaufen ist, dürfen Sie es nicht verwenden.

Eventuell sind eine oder mehrere Luftblasen sichtbar. Das ist in Ordnung. Es besteht keine Veranlassung, diese zu entfernen.

- Ziehen Sie die Kappe noch nicht ab!

#### 4. Auswahl der Injektionsstelle und Reinigen der Haut

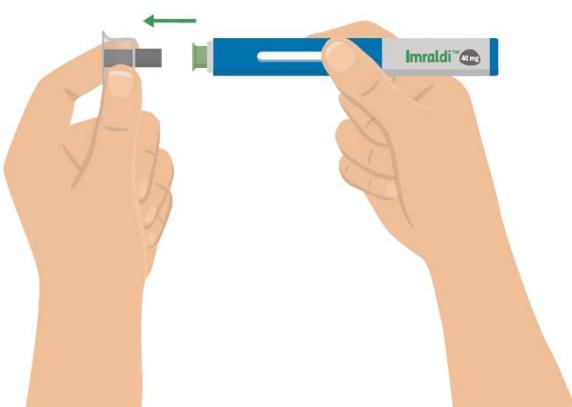


Wählen Sie in einem geeigneten Körperareal eine Injektionsstelle aus. Am besten geeignet sind die Bauchdecke (außer dem Bereich um den Bauchnabel) und die Oberschenkel.

Reinigen Sie die gewählte Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer. Berühren Sie diesen Bereich danach nicht mehr, bevor Sie die Injektion durchführen.

- Vermeiden Sie Hautstellen, die Entzündungszeichen, Blutergüsse, Narben, Abschuppungen oder rote Flecken aufweisen.

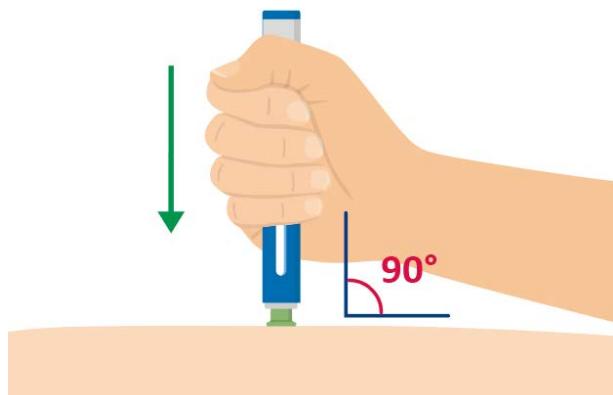
#### 5. Abziehen der durchsichtigen Nadelkappe



Ziehen Sie die durchsichtige Nadelkappe mit Metall in der Mitte vorsichtig vom Pen ab. Wenn ein paar Tropfen Flüssigkeit aus der Nadel austreten, ist das ganz normal.

Wenn Sie die Nadelkappe abziehen, bevor Sie für die Injektion bereit sind, **dürfen Sie die Nadelkappe auf keinen Fall wieder auf die Nadel aufsetzen**. Denn dadurch könnte die Nadel verbogen oder beschädigt werden. Außerdem könnten Sie sich dabei versehentlich stechen, oder es könnte zum Auslaufen von Arzneimittel kommen.

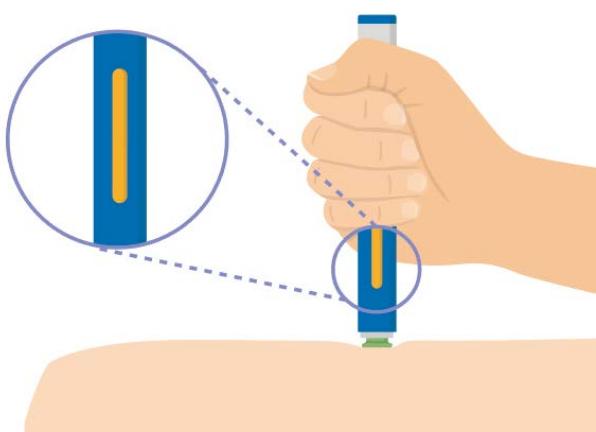
#### 6. Aufsetzen der grünen Basis, Niederdrücken und Festhalten des Pens



Setzen Sie den Pen mit der grünen Basis senkrecht (in einem Winkel von 90 Grad) auf die gewählte Hautstelle auf und drücken Sie den gesamten Pen dann fest nach unten, um die Injektion zu starten.

- Wenn Sie nach unten drücken, beginnt die Injektion. Achten Sie auf ein erstes Klickgeräusch.

#### 7. Pen weiter festhalten



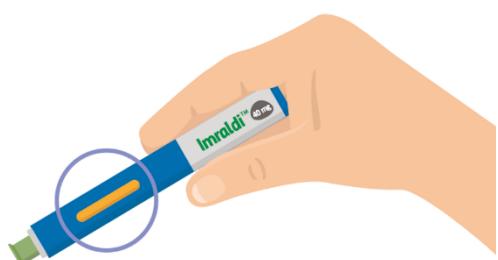
Halten Sie den Pen so lange gegen die Haut gedrückt, bis der gelbe Indikator das Kontrollfenster ganz ausfüllt und sich nicht mehr bewegt.

- Einige Sekunden später müssten Sie ein zweites Klickgeräusch hören.

#### 8. Kontrolle des Abschlusses der Injektion und Entsorgen des Pens

**Sie haben Ihre Dosis erhalten, wenn...**

- ✓ das „gesamte“ Fenster gelb ist
- ✓ kein Arzneimittel ausgelaufen ist  
*(ein kleiner Tropfen macht nichts)*



Überzeugen Sie sich nach der Injektion von Imraldi davon, dass das gesamte Kontrollfenster gelb ist. Entsorgen Sie den gebrauchten Pen in einem Abwurfbehälter wie von Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker angewiesen.

- Sind Sie sich nicht sicher, ob Sie Ihre Dosis (ganz) erhalten haben? Dann wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker.

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Imraldi 40 mg/0,8 ml Injektionslösung Adalimumab

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihr Kind mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnt, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Von Ihrem Arzt erhalten Sie außerdem einen Patientenpass, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung Ihres Kindes mit Imraldi beachten sollten. Führen Sie diesen Patientenpass während der Behandlung Ihres Kindes und bis zu 4 Monate nach seiner letzten Imraldi-Injektion mit sich bzw. weisen Sie Ihr Kind an, diesen während dieses Zeitraums bei sich zu führen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Ihr Kind.
- Wenn Ihr Kind Nebenwirkungen bekommt, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder den Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind (siehe Abschnitt 4).

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Imraldi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Imraldi bei Ihrem Kind beachten?
3. Wie ist Imraldi anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Imraldi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Hinweise zur Anwendung

#### **1. Was ist Imraldi und wofür wird es angewendet?**

Imraldi enthält den Wirkstoff Adalimumab, der auf das körpereigene Abwehrsystem (Immunsystem) einwirkt.

Imraldi ist zur Behandlung folgender Erkrankungen vorgesehen:

- polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis,
- Enthesitis-assoziierte Arthritis,
- Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen,
- Hidradenitis suppurativa bei Jugendlichen,
- Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen,
- Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen,
- Uveitis bei Kindern und Jugendlichen.

Der Wirkstoff in Imraldi, Adalimumab, ist ein monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße, die an eine bestimmte Zielsubstanz andocken.

Die Zielsubstanz von Adalimumab ist ein bestimmtes Eiweiß mit der Bezeichnung TNF-alpha (Tumornekrosefaktor-alpha). TNF-alpha liegt bei den oben genannten entzündlichen Erkrankungen in erhöhtem Maße vor. Indem es an TNF-alpha andockt, verhindert Imraldi den Entzündungsprozess bei diesen Erkrankungen.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und die Enthesitis-assoziierte Arthritis sind entzündliche Erkrankungen der Gelenke, die meist bereits im Kindesalter beginnen.

Imraldi wird angewendet, um die polyartikuläre idiopathische Arthritis bzw. die Enthesitis-assoziierte Arthritis zu behandeln. Der Patient erhält möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat). Wenn die Wirkung dieser Arzneimittel nicht ausreichend ist, erhält der Patient Imraldi, um die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis oder Enthesitis-assoziierte Arthritis zu behandeln.

#### Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte mit klar abgegrenzten Hautstellen) ist eine entzündliche Hauterkrankung, die rote, schuppige, verkrustete Stellen auf der Haut verursacht, die mit silbrigen Schuppen bedeckt sind. Plaque-Psoriasis kann auch die Nägel befallen, sodass diese spröde werden, sich verdicken und sich vom Nagelbett abheben, was schmerhaft sein kann. Es wird angenommen, dass die Schuppenflechte durch ein Problem mit dem körpereigenen Abwehrsystem verursacht wird. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Produktion von Hautzellen.

Imraldi wird angewendet, um die schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren zu behandeln, bei denen eine äußerliche, örtliche Behandlung und Behandlungen mit Licht (Phototherapien) nicht sehr gut gewirkt haben oder nicht geeignet sind.

#### Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Jugendlichen

Hidradenitis suppurativa ist eine langfristige und oft schmerzhafte entzündliche Hauterkrankung. Zu den Beschwerden gehören unter anderem druckempfindliche Knötchen und Eiteransammlungen (Abszesse), aus denen Eiter austreten kann. Am häufigsten sind bestimmte Bereiche der Haut betroffen, wie z. B. unter den Brüsten, unter den Achseln, an den Innenseiten der Oberschenkel, in der Leistengegend und am Gesäß. An den betroffenen Stellen kann es auch zu Vernarbungen kommen.

Imraldi wird zur Behandlung der Hidradenitis suppurativa bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren angewendet. Imraldi kann die Anzahl Ihrer Knötchen und Eiteransammlungen verringern und kann die Schmerzen, die oft mit dieser Erkrankung einhergehen, lindern. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn die Wirkung dieser Arzneimittel nicht ausreichend ist, erhalten Sie Imraldi.

#### Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Darms.

Imraldi wird angewendet zur Behandlung von Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren. Die Patienten werden gegebenenfalls zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn die Wirkung dieser Arzneimittel nicht ausreichend ist, erhalten die Patienten Imraldi, um die Anzeichen und Beschwerden der Erkrankung zu vermindern.

#### Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Dickdarms. Imraldi wird angewendet, um mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren zu behandeln. Möglicherweise bekommt Ihr Kind zunächst andere Arzneimittel. Wenn diese nicht ausreichend wirken, erhält Ihr Kind Imraldi, um die Anzeichen und Beschwerden der Erkrankung zu vermindern.

#### Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Die nicht infektiöse Uveitis ist eine entzündliche Erkrankung, die bestimmte Teile des Auges betrifft.

Imraldi wird angewendet zur Behandlung von Kindern mit chronischer nicht infektiöser Uveitis ab 2 Jahren mit einer Entzündung im vorderen Bereich des Auges. Diese Entzündung kann dazu führen, dass man schlechter sieht und/oder dass man Schwebeteile sieht (schwarze Punkte oder Schlieren, die sich durch das Blickfeld bewegen). Imraldi wirkt, indem es die Entzündung verringert.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Imraldi bei Ihrem Kind beachten?

### **Imraldi darf nicht angewendet werden,**

- wenn Ihr Kind allergisch gegen Adalimumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist.
- wenn Ihr Kind an Tuberkulose oder einer anderen schweren Infektion erkrankt ist (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihrem Kind Anzeichen von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnprobleme, vorliegen.
- wenn Ihr Kind an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) erkrankt ist. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt über zurückliegende oder bestehende ernsthafte Herzbeschwerden Ihres Kindes berichten (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit dem Arzt Ihres Kindes oder dem Apotheker, bevor Ihr Kind Imraldi anwendet.

#### Allergische Reaktion

- Sollten bei Ihrem Kind **allergische Reaktionen** auftreten mit Anzeichen, wie Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, spritzen Sie Ihrem Kind kein weiteres Imraldi mehr und setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung, da diese Reaktionen in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein können.

#### Infektion

- Wenn Ihr Kind an einer **Infektion** erkrankt ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Imraldi-Behandlung beginnen. Auch dann, wenn Sie die Infektion schon länger haben, oder die Infektion örtlich begrenzt ist (z. B. ein Unterschenkelgeschwür). Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.
- Während der Behandlung mit Imraldi kann Ihr Kind leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko kann sich zusätzlich erhöhen, wenn seine Lungenfunktion verringert ist. Diese Infektionen können schwer sein und umfassen Tuberkulose, Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien verursacht werden, andere ungewöhnliche Infektionen, die auftreten, wenn das Immunsystem geschwächt ist (opportunistische Infektionen), sowie Blutvergiftung (Sepsis). In seltenen Fällen können diese Infektionen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihrem Kind Anzeichen wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnprobleme auftreten. Ihr Arzt kann eine kurzzeitige Unterbrechung der Imraldi-Behandlung empfehlen.

#### Tuberkulose

- Ihr Arzt wird Ihr Kind vor Beginn der Behandlung mit Imraldi auf Anzeichen und Krankheitserscheinungen einer **Tuberkulose** untersuchen, da bei mit Imraldi behandelten Patienten von Tuberkulosefällen berichtet wurde. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgesichte und Tests (z. B. eine Röntgen-Aufnahme des Brustkorbs und ein Tuberkulintest). Die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten im Patientenpass Ihres Kindes dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Ihr Kind jemals Tuberkulose hatte oder wenn Ihr Kind in engem Kontakt zu jemandem stand, der Tuberkulose hatte. Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar dann wenn Ihr Kind eine vorbeugende Behandlung gegen

Tuberkulose bekommen hat. Sollten Anzeichen einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt.

#### Reisen/wiederkehrende Infektionen

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Kind sich in Regionen aufgehalten hat oder in Regionen gereist ist, in denen Pilzinfektionen häufig vorkommen (z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose).
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Kind in der Vergangenheit unter wiederkehrenden Infektionen oder anderen Krankheiten litt, die das Risiko einer Infektion erhöhen.

#### Hepatitis-B-Virus

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Kind Träger des **Hepatitis-B-Virus (HBV)** ist, wenn Ihr Kind eine aktive HBV-Infektion hat oder wenn Ihr Kind ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion aufweist. Der Arzt Ihres Kindes sollte Ihr Kind auf HBV untersuchen. Imraldi kann zu einem erneuten Ausbruch einer HBV-Infektion bei Personen führen, die dieses Virus tragen. In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von weiteren Arzneimitteln, die das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken, kann der erneute Ausbruch einer HBV-Infektion lebensbedrohend sein.

#### Operation oder Zahnbehandlung

- Informieren Sie Ihren Arzt vor einer **Operation oder einer Zahnbehandlung** über die Behandlung Ihres Kindes mit Imraldi. Ihr Arzt kann ein kurzzeitiges Absetzen der Behandlung empfehlen.

#### Demyelinisierende Erkrankung

- Wenn Ihr Kind eine **demyelinisierende Erkrankung** (eine Erkrankung, bei der die schützende Hülle, welche die Nervenfasern umgibt, angegriffen wird, wie z. B. multiple Sklerose) hat oder entwickelt, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Ihr Kind Imraldi erhält bzw. weiter anwenden sollte. Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt, wenn es bei Ihrem Kind zu Anzeichen wie verändertem Sehvermögen oder Kraftlosigkeit in den Armen oder Beinen kommt oder wenn sich Körperteile taub oder kribbelig anfühlen.

#### Impfstoffe

- Gewisse **Impfstoffe** enthalten abgeschwächte, aber noch lebende Formen krankheitsverursachender Bakterien oder Viren, und diese Impfstoffe sollten während der Behandlung mit Imraldi nicht verwendet werden. Besprechen Sie jede Impfung Ihres Kindes vorher mit Ihrem Arzt. Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Behandlungsbeginn mit Imraldi alle für das jeweilige Alter vorgesehenen Impfungen durchzuführen. Wenn Sie Imraldi während der Schwangerschaft erhalten, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko während ungefähr der ersten 5 Monate nach der letzten Imraldi-Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhalten hatten, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Imraldi während der Schwangerschaft angewendet haben, so dass diese darüber entscheiden können, ob Ihr Säugling eine Impfung erhalten sollte.

#### Herzschwäche

- Wenn Ihr Kind eine **leichte Herzschwäche** (Herzinsuffizienz) hat und mit Imraldi behandelt wird, muss seine Herzschwäche sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Ihr Kind schwerwiegende Herzprobleme hat oder gehabt hat. Entwickelt es neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzschwäche (z. B.

Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob Ihr Kind Imraldi weiterhin erhalten sollte.

### Fieber, blaue Flecken, Blutungen oder Blässe

- Die körpereigene Produktion von Blutzellen, die dem Körper bei der Infektabwehr oder beim Stoppen von Blutungen helfen, kann bei einigen Patienten vermindert sein. Wenn Ihr Kind anhaltendes **Fieber** bekommt, sehr leicht **blaue Flecken** entwickelt oder **blutet** oder sehr **blass** aussieht, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden.

### Krebs

- Es gab sehr selten Fälle bestimmter **Krebsarten** bei Kindern und Erwachsenen, die Imraldi oder andere TNF-alpha-Hemmer erhielten. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatoiden Arthritis und langjährig bestehender Erkrankung können ein im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko aufweisen für die Entwicklung eines **Lymphoms** (Krebs, der das Lymphsystem betrifft) und von Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft). Wenn Ihr Kind Imraldi anwendet, kann sich sein Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die mit Imraldi behandelt wurden, eine besondere und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit dem Wirkstoff Azathioprin oder Mercaptopurin behandelt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Ihr Kind Azathioprin oder Mercaptopurin zusammen mit Imraldi einnimmt.
- Darüber hinaus wurden bei Patienten unter Imraldi-Therapie Fälle mit **Hauttumoren, die keine Melanome waren**, beobachtet. Falls während oder nach der Behandlung neue Hautveränderungen auftreten oder sich das Aussehen bereits bestehender Hautmale oder Hautverletzungen verändert, informieren Sie bitte Ihren Arzt.
- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNF-alpha-Hemmer **Krebsarten** aufgetreten. Unter diesen Krebsarten waren **keine Lymphome**. Wenn Ihr Kind COPD hat oder wenn es stark raucht, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNF-alpha-Hemmer für Ihr Kind geeignet ist.

### Lupusähnliches Syndrom

- In seltenen Fällen kann die Behandlung mit Imraldi ein lupusähnliches Syndrom auslösen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, falls Symptome wie ein anhaltender, nicht erkläbarer Hauausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen oder Müdigkeit auftreten.

### **Anwendung von Imraldi zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie den Arzt Ihres Kindes oder den Apotheker, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel einnimmt, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen hat oder beabsichtigt ist, andere Arzneimittel einzunehmen.

Imraldi kann zusammen mit Basistherapeutika (wie Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen) und mit Kortikosteroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht steroidhaltiger entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR), verwendet werden.

Ihr Kind darf Imraldi nicht zusammen mit Arzneimitteln verwenden, die als Wirkstoffe Anakinra oder Abatacept enthalten, da ein erhöhtes Risiko einer schwerwiegenden Infektion besteht. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

- Sie sollten eine geeignete Verhütungsmethode in Erwägung ziehen, um nicht schwanger zu werden, und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Injektion von Imraldi verhüten.
- Wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt vor Anwendung dieses Arzneimittels um Rat.
- Imraldi sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies erforderlich ist.
- Laut einer Studie mit Schwangeren bestand bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, kein höheres Risiko für Geburtsfehler als bei Kindern von Müttern mit der gleichen Erkrankung, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden.
- Imraldi kann während der Stillzeit angewendet werden.
- Wenn Sie Imraldi während Ihrer Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, eine Infektion zu bekommen.

Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Imraldi während der Schwangerschaft angewendet haben, bevor Ihr Säugling eine Impfung bekommt (Weitere Information siehe im Abschnitt zu Impfungen unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Imraldi kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Bei der Anwendung von Imraldi kann das Sehvermögen beeinträchtigt sein und es kann das Gefühl auftreten, dass sich der Raum dreht (Vertigo).

### **Imraldi enthält Natrium und Sorbitol**

#### *Sorbitol*

Dieses Arzneimittel enthält 20 mg Sorbitol pro Durchstechflasche. Bitte wenden Sie dieses Arzneimittel bei Ihrem Kind daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt an, wenn Ihnen bekannt ist, dass Ihr Kind unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leidet.

#### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,8-ml-Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist Imraldi anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit dem Arzt Ihres Kindes oder dem Apotheker an. Fragen Sie beim Arzt Ihres Kindes oder beim Apotheker nach, wenn Sie sich bei irgendeiner Anweisung nicht sicher sind oder wenn Sie Fragen haben. Ihr Arzt kann Imraldi in einer anderen Stärke verschreiben, wenn Ihr Kind eine andere Dosierung benötigt.

#### Kinder und Jugendliche mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

##### *Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 10 kg und unter 30 kg*

Die empfohlene Dosierung von Imraldi beträgt 20 mg jede zweite Woche.

##### *Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr*

Die empfohlene Dosierung von Imraldi beträgt 40 mg jede zweite Woche.

#### Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Enthesitis-assozierter Arthritis

##### *Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg*

Die empfohlene Dosierung von Imraldi beträgt 20 mg jede zweite Woche.

*Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr*

Die empfohlene Dosierung von Imraldi beträgt 40 mg jede zweite Woche.

#### Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

*Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren und einem Körpergewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg*

Die empfohlene Anfangsdosis von Imraldi beträgt 20 mg, gefolgt von 20 mg eine Woche später. Danach werden üblicherweise 20 mg jede zweite Woche verabreicht.

*Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren und einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr*

Die empfohlene Anfangsdosis von Imraldi beträgt 40 mg, gefolgt von 40 mg eine Woche später. Danach werden üblicherweise 40 mg jede zweite Woche verabreicht.

#### Jugendliche mit Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) zwischen 12 und 17 Jahren und einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr

Die empfohlene Anfangsdosis von Imraldi beträgt 80 mg (als zwei 40 mg-Injektionen an einem Tag). Nach einer Woche werden 40 mg jede zweite Woche verabreicht. Wenn der Patient unzureichend auf die Behandlung mit Imraldi 40 mg jede zweite Woche anspricht, kann der Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

Es wird empfohlen, dass der Patient an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwendet.

#### Kinder und Jugendliche mit Morbus Crohn

*Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren und einem Körpergewicht unter 40 kg*

Die übliche Dosierung beträgt zu Beginn 40 mg, gefolgt von 20 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt des Kindes eine Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) verschreiben, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. Wenn die Wirkung dieser Dosis nicht ausreichend ist, kann der Arzt Ihres Kindes die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede Woche erhöhen.

*Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren und einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr*

Die übliche Dosierung beträgt zu Beginn 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt des Kindes eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier 40 mg-Injektionen an einem Tag oder als zwei 40 mg-Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche. Wenn die Wirkung dieser Dosis nicht ausreichend ist, kann der Arzt Ihres Kindes die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

#### Kinder und Jugendliche mit Colitis ulcerosa

*Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg*

Die übliche Dosierung von Imraldi beträgt zu Beginn 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg (als eine Injektion von 40 mg) zwei Wochen später. Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche.

Patienten, die 18 Jahre alt werden, während sie jede zweite Woche 40 mg erhalten, sollten die verschriebene Dosis weiterhin spritzen.

#### *Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr*

Die übliche Dosierung von Imraldi beträgt zu Beginn 160 mg (als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später. Danach beträgt die übliche Dosierung 80 mg jede zweite Woche.

Patienten, die 18 Jahre alt werden, während sie jede zweite Woche 80 mg erhalten, sollten die verschriebene Dosis weiterhin spritzen.

#### Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit chronischer nicht infektiöser Uveitis

##### *Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht unter 30 kg*

Die übliche Dosierung von Imraldi beträgt 20 mg alle 2 Wochen gemeinsam mit Methotrexat. Der Arzt Ihres Kindes kann auch eine Anfangsdosis von 40 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden kann.

##### *Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr*

Die übliche Dosierung von Imraldi beträgt 40 mg alle 2 Wochen gemeinsam mit Methotrexat. Der Arzt Ihres Kindes kann auch eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden kann.

#### **Art der Anwendung**

Imraldi wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion). Hinweise zur Anwendung siehe Abschnitt 7.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Imraldi angewendet haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich eine größere Menge Imraldi-Flüssigkeit injiziert haben oder wenn Sie Imraldi häufiger injiziert haben, als Sie sollten, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder den Apotheker und erläutern Sie ihm, dass Ihr Kind mehr Arzneimittel als erforderlich erhalten hat. Nehmen Sie immer den Umkarton oder die Durchstechflasche des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

#### **Wenn Sie eine geringere Menge von Imraldi injiziert haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich eine geringere Menge Imraldi-Flüssigkeit injiziert haben oder wenn Sie Imraldi seltener injiziert haben, als Sie sollten, informieren Sie den Arzt Ihres Kindes oder den Apotheker darüber. Nehmen Sie immer den Umkarton oder die Durchstechflasche des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

#### **Wenn Sie die Anwendung von Imraldi vergessen haben**

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die Imraldi-Dosis Ihrem Kind spritzen, sobald Ihnen dies auffällt. Spritzen Sie die darauffolgende Dosis Ihres Kindes an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

## **Wenn Sie die Anwendung von Imraldi abbrechen**

Die Entscheidung, die Anwendung von Imraldi abzubrechen, muss mit dem Arzt Ihres Kindes besprochen werden. Die Anzeichen der Erkrankung Ihres Kindes können nach Abbruch der Behandlung zurückkehren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Einige können jedoch auch schwerwiegend sein und müssen behandelt werden. Nebenwirkungen können bis vier Monate nach der letzten Injektion von Imraldi oder noch später auftreten.

**Nehmen Sie unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch**, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Starker Hautausschlag, Nesselsucht oder andere Anzeichen einer allergischen Reaktion;
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen;
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken;
- Kurzatmigkeit bei Belastung oder im Liegen oder Schwellung der Füße.

**Benachrichtigen Sie so bald wie möglich Ihren Arzt**, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnpflegeprobleme, Brennen beim Wasserlassen;
- Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit;
- Husten;
- Kribbeln;
- Taubheit;
- Doppelzehen;
- Schwäche in Armen oder Beinen;
- Eine Beule oder offene Stellen, die nicht abheilen;
- Anzeichen und Krankheitserscheinungen, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe.

Die oben beschriebenen Anzeichen können ein Hinweis sein auf die nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen, die mit Adalimumab beobachtet wurden:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz);
- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung);
- Kopfschmerzen;
- Bauchschmerzen;
- Übelkeit und Erbrechen;
- Hautausschlag;
- Schmerzen in Muskeln.

**Häufig** (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Schwere Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe);
- Darminfektionen (einschließlich Magen-Darm-Grippe);

- Infektionen der Haut (einschließlich Entzündung des Unterhautzellgewebes und Gürtelrose);
- Infektionen des Ohres;
- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahninfektionen und Fieberbläschen);
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane;
- Harnwegsinfektion;
- Pilzinfektionen;
- Gelenkinfektionen;
- Gutartige Tumoren;
- Hautkrebs;
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie);
- Flüssigkeitsverlust (Dehydratation);
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression);
- Angstgefühl;
- Schlafstörungen;
- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl);
- Migräne;
- Symptome einer Nervenwurzelkompression (Hexenschuss, einschließlich Rückenschmerzen und Beinschmerzen);
- Sehstörungen;
- Augenentzündung;
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges;
- Vertigo (Drehschwindel);
- Herzrasen;
- Hoher Blutdruck;
- Hitzegefühl;
- Hämatom (Bluterguss);
- Husten;
- Asthma;
- Kurzatmigkeit;
- Magen-Darm-Blutungen;
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen);
- Saures Aufstoßen;
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockener Augen und trockenem Mund);
- Juckreiz;
- Juckender Hautausschlag;
- Blaue Flecken;
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme);
- Brüchige Finger- und Fußnägel;
- Vermehrtes Schwitzen;
- Haarausfall;
- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Schuppenflechte (Psoriasis);
- Muskelkrämpfe;
- Blut im Urin;
- Nierenprobleme;
- Schmerzen im Brustraum;
- Ödeme (Wasseransammlungen im Körper, die zu einem Anschwellen der betroffenen Gewebe führen);
- Fieber;
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken;
- Verzögerte Wundheilung.

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen):

- Tuberkulose und andere Infektionen, die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist (opportunistische Infektionen);
- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung);
- Augeninfektionen;
- Bakterielle Infektionen;
- Entzündung und Infektion des Dickdarms (Divertikulitis);
- Krebserkrankungen, einschließlich Krebs, der das Lymphsystem betrifft (Lymphom) und Melanom (schwarzer Hautkrebs);
- Immunstörungen, welche die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten als so genannte Sarkoidose vor);
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße);
- Zittern (Tremor);
- Neuropathie (Nervenschäden);
- Schlaganfall;
- Hörverlust, Ohrensausen;
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge;
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können;
- Herzinfarkt (Myokardinfarkt);
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnung in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes;
- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung);
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie);
- Nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit in der Umgebung der Lunge (Pleuraerguss);
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht;
- Schluckstörungen;
- Gesichtsschwellung;
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine;
- Fettleber (Einlagerung von Fett in den Leberzellen);
- Nächtliches Schwitzen;
- Narbenbildung;
- Abnormaler Muskelabbau;
- Systemischer Lupus erythematoses (einschließlich Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen);
- Schlafstörungen;
- Impotenz;
- Entzündungen.

**Selten** (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen):

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft);
- Schwere allergische Reaktionen mit Schock;
- Multiple Sklerose;
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Sehnervs des Auges und Guillain-Barré-Syndrom, eine Erkrankung, die zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann);
- Herzstillstand;
- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge);
- Darmwanddurchbruch;
- Hepatitis;
- Erneuter Ausbruch von Hepatitis B;
- Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Abwehrsystem ausgelöst wird (Autoimmunhepatitis);
- Entzündung der Blutgefäße der Haut (kutane Vaskulitis);

- Stevens-Johnson-Syndrom (frühe Anzeichen sind Unwohlsein, Fieber, Kopfschmerzen und Hautausschlag);
- Gesichtsschwellung in Verbindung mit allergischen Reaktionen;
- Entzündlicher Hautausschlag (Erythema multiforme);
- Lupusähnliches Syndrom;
- Angioödem (lokalisierte Schwellung der Haut);
- Lichenoide Hautreaktion (juckender, rötlicher bis violetter Hautausschlag).

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Hepatosplenales T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist);
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs);
- Kaposi-Sarkom, eine seltene Krebserkrankung, die mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 assoziiert ist. Das Kaposi-Sarkom tritt am häufigsten in Form von violetten Hautläsionen auf;
- Leberversagen;
- Verschlechterung einer sogenannten Dermatomyositis (tritt als Hautausschlag in Verbindung mit Muskelschwäche in Erscheinung);
- Gewichtszunahme (bei den meisten Patienten war die Gewichtszunahme gering).

Mit Adalimumab wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Anzeichen haben und nur durch Bluttests erkannt werden können.

Dazu gehören:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen;
- Erhöhte Blutfettwerte;
- Erhöhte Werte für Leberenzyme.

**Häufig** (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen;
- Erhöhte Harnsäurewerte;
- Abnormale Blutwerte für Natrium;
- Niedrige Blutwerte für Kalzium;
- Niedrige Blutwerte für Phosphat;
- Hohe Blutzuckerwerte;
- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase;
- Nachweis von Autoantikörpern im Blut;
- Hypokaliämie (Kaliummangel im Blut).

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen):

- Erhöhte Bilirubin-Konzentration im Blut (Leberwerte)

**Selten** (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen.

## **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Ihr Kind Nebenwirkungen bekommt, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder den Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Imraldi aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett des Umkartons nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Imraldi enthält

- Der Wirkstoff ist Adalimumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumcitrat, Citronensäure-Monohydrat, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sorbitol, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

### Wie Imraldi aussieht und Inhalt der Packung

Imraldi 40 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche wird als 0,8 ml klare bis opaleszierende und farblose bis blassbraune Lösung geliefert.

Die Imraldi-Durchstechflasche ist aus Glas und enthält eine Adalimumab-Lösung. Eine Packung enthält 2 Faltschachteln mit je 1 Durchstechflasche, 1 leeren, sterilen Injektionsspritze, 1 Nadel, 1 Adapter für die Durchstechflasche und 2 Alkoholtupfern.

Imraldi kann als Durchstechflasche, Fertigspritze und/oder als Fertigpen erhältlich sein.

### Pharmazeutischer Unternehmer

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

### Hersteller

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Niederlande

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft  
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über dieses Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**België/Belgique/Belgien**  
Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 2 2191218

**България**  
Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 35929621200

**Česká republika**  
Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 255 706 200

**Danmark**  
Biogen (Denmark) A/S  
Tlf.: + 45 77 41 57 57

**Deutschland**  
Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

**Eesti**  
Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 618 9551

**Ελλάδα**  
Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 302108771500

**España**  
Biogen Spain, S.L.  
Tel: +34 91 310 7110

**France**  
Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**  
Ewopharma d.o.o.  
Tel: + 385 (0)1 6646 563

**Ireland**  
Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 463 7799

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Lietuva**  
Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 5 259 6176

**Luxembourg/Luxemburg**  
Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +32 2 2191218

**Magyarország**  
Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 899 9880

**Malta**  
Pharma.MT Ltd  
Tel: + 35621337008

**Nederland**  
Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 20 542 2000

**Norge**  
Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 23 40 01 00

**Österreich**  
Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 1 484 46 13

**Polska**  
Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 351 51 00

**Portugal**  
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 21 318 8450

**România**  
Ewopharma Romania SRL  
Tel: + 40212601344

**Slovenija**  
Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 1 511 02 90

**Slovenská republika**  
Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 2 323 340 08

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 02 584 99 010

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 76 57 15

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 68 688 158

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 207 401 200

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 8 594 113 60

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar <http://www.ema.europa.eu/>.

## **7. Hinweise zur Anwendung**

Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Imraldi zu spritzen ist. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und folgen Sie ihnen Schritt für Schritt. Der Arzt Ihres Kindes oder dessen Mitarbeiter werden Ihnen die Technik der Injektion erklären. Sie werden Ihnen auch Anweisungen geben über die Menge, die Ihrem Kind zu verabreichen ist. Versuchen Sie nicht, Ihrem Kind eine Injektion zu verabreichen, bis Sie sicher sind, dass Sie verstanden haben, wie die Injektion vorbereitet und gegeben wird. Nach einer sorgfältigen Einweisung kann die Injektion von Ihnen, Ihrem Kind selbst oder von einer anderen Person, z. B. einem Familienangehörigen oder Freund, verabreicht werden.

Wenn die folgenden Schritte nicht strikt, wie beschrieben, eingehalten werden, kann dies eine Verunreinigung verursachen, die zu einer Infektion bei dem Kind führen kann.

Diese Injektion darf nicht in derselben Spritze oder Durchstechflasche mit einem anderen Arzneimittel gemischt werden.

### **Handhabung Ihrer Durchstechflasche**

#### Aufbewahrung der Durchstechflasche

- Lagern Sie die Durchstechflasche im Kühlschrank, frieren Sie sie aber nicht ein.
- Bewahren Sie die Durchstechflasche im Umschlag vor Licht geschützt auf.
- Bewahren Sie die Durchstechflasche für Kinder unzugänglich auf.

#### Entsorgung der Durchstechflasche

- Verwenden Sie jede Durchstechflasche nur ein einziges Mal. Verwenden Sie eine Durchstechflasche und anderes Material auf keinen Fall ein weiteres Mal.
- Entsorgen Sie die gebrauchte Durchstechflasche in einem Abwurfbehälter nach Anweisung Ihres Arztes, des medizinischen Fachpersonals oder Ihres Apothekers.

### **Auswahl und Behandlung der Injektionsstelle**

- Wählen Sie die Injektionsstelle in einem Areal mit Unterhautfettgewebe aus: Solche Areale, z. B. im Bauchbereich, sind als Injektionsstellen grundsätzlich am besten geeignet. Areale mit Unterhautfettgewebe sind leichter zu einer Hautfalte zusammenzudrücken und für ein korrektes Einführen der Nadel besonders gut geeignet.
- Wählen Sie für jede neue Injektion eine andere Injektionsstelle: Um Entzündungen und Blutergüssen vorzubeugen, wählen Sie bitte ein Areal aus, an dem schon länger keine Injektion mehr durchgeführt wurde.
- Drücken Sie den Kolben langsam herunter: Zu schnelle Injektionen können manchmal schmerhaft sein. Wenn Sie den Spritzenkolben langsam herunterdrücken, ist die Injektion möglicherweise weniger unangenehm.

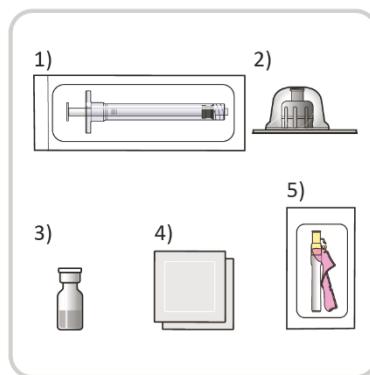
### **Wie wird die Injektion mit der Durchstechflasche vorgenommen?**

#### **1) Vorbereitung**

- Stellen Sie sicher, dass Sie die richtige Menge (Volumen) kennen, die verabreicht werden soll. Wenn Sie die Menge nicht kennen, **UNTERBRECHEN SIE HIER** und wenden Sie sich an Ihren Arzt für weitere Anweisungen.
- Sie benötigen einen speziellen Abfallbehälter entsprechend den Anweisungen von Ihrer Krankenschwester, Ihrem Arzt oder Apotheker. Stellen Sie den Behälter auf Ihre Arbeitsfläche.
- Waschen Sie sich gründlich die Hände.
- Nehmen Sie eine Faltschachtel aus dem Umschlag. Die Faltschachtel enthält eine Spritze, einen Adapter für die Durchstechflasche, eine Durchstechflasche, zwei Alkoholtupfer und eine Nadel.

Wenn noch eine zweite Faltschachtel für eine künftige Injektion in dem Umkarton ist, stellen Sie sie sofort in den Kühlschrank zurück.

- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Umkarton. Verwenden Sie **KEINEN** Gegenstand der Packung nach dem Verfalldatum, das auf dem Umkarton angegeben ist.
- Stellen Sie die folgenden Gegenstände auf einer sauberen Oberfläche bereit. Nehmen Sie sie noch **NICHT** aus ihrer Einzelverpackung:
  - 1) Eine 1-ml-Spritze
  - 2) Einen Adapter für die Durchstechflasche
  - 3) Eine Durchstechflasche mit Imraldi zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen für die Injektion
  - 4) Zwei Alkoholtupfer
  - 5) Eine Nadel

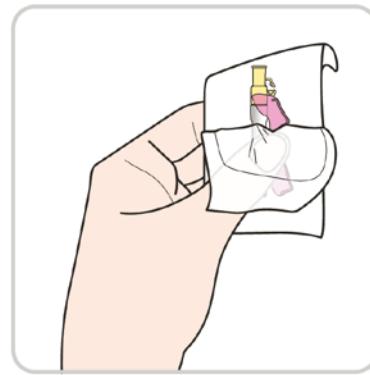


- Imraldi ist eine klare bis opaleszierende und farblose bis blassbraune Flüssigkeit. Wenn die Flüssigkeit nicht klar bis opaleszierend, nicht farblos bis blassbraun oder nicht frei von Partikeln ist, verwenden Sie sie **NICHT**.

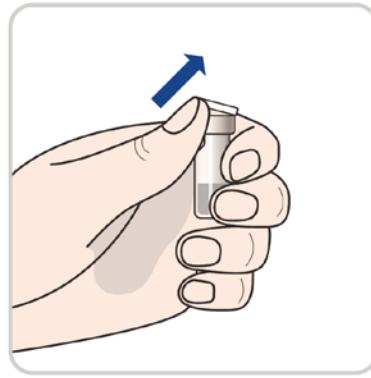
## 2) Vorbereitung der Imraldi-Dosis für eine Injektion

Allgemeine Handlungsanweisung: Beseitigen Sie den Abfall erst, wenn die Injektion abgeschlossen ist.

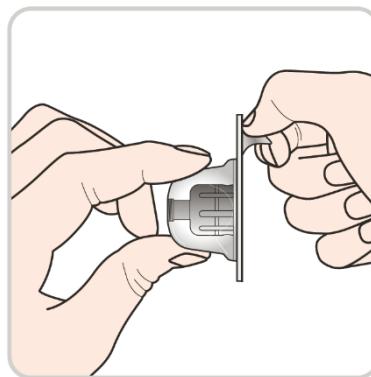
- Bereiten Sie die Nadel vor: Öffnen Sie die Verpackung ein Stück weit von dem Ende her, das dem gelben Anschlussteil der Spritze am nächsten ist. Ziehen Sie die Verpackung nur so weit auf, dass das gelbe Anschlussteil für die Spritze frei liegt.  
Legen Sie die Verpackung nun so ab, dass die durchsichtige Verpackungsseite nach oben zeigt.



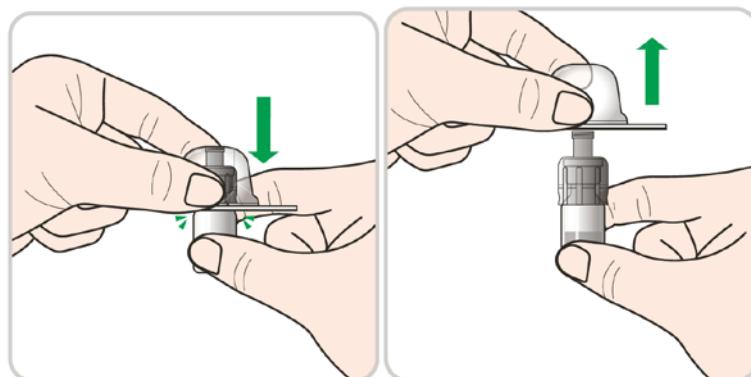
- Drücken Sie die weiße Plastikkappe von der Durchstechflasche ab. Jetzt sehen Sie den Stopfendeckel der Durchstechflasche.



- Wischen Sie den Stopfen der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer ab. Berühren Sie den Stopfen danach **NICHT** mehr.
- Ziehen Sie die Abdeckung von der Verpackung des Adapters für die Durchstechflasche ab, aber entnehmen Sie den Adapter noch nicht.



- Halten Sie die Durchstechflasche so, dass der Stopfen nach oben zeigt.
- Drücken Sie nun den Adapter mit dem durchsichtigen Verpackungsteil auf den Stopfen der Durchstechflasche, bis der Adapter einrastet.
- Wenn Sie sicher sind, dass der Adapter auf der Durchstechflasche befestigt ist, entfernen Sie die Verpackung vom Adapter.
- Stellen Sie nun die Durchstechflasche mit dem Adapter behutsam auf Ihre saubere Arbeitsfläche. Passen Sie auf, dass sie nicht umfällt. Berühren Sie den Adapter für die Durchstechflasche **NICHT**.



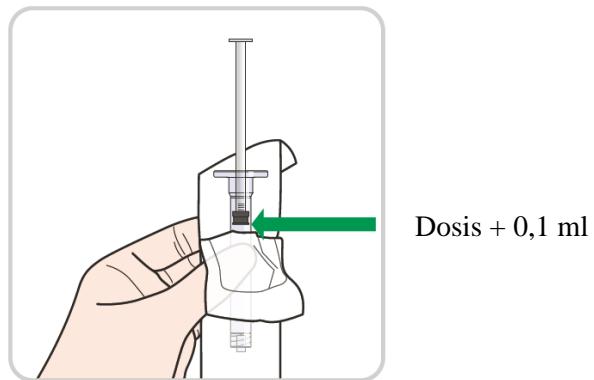
- Bereiten Sie nun die Spritze vor: Öffnen Sie die Verpackung ein Stück weit von dem Ende her, das der weißen Kolbenstange am nächsten ist.
- Ziehen Sie die durchsichtige Verpackung gerade weit genug auf, um die weiße Kolbenstange freizulegen, aber nehmen Sie die Spritze nicht aus der Verpackung.
- Halten Sie die Spritze (zusammen mit der Verpackung) fest und ziehen Sie die weiße Kolbenstange **LANGSAM** bis 0,1 ml über die verschriebene Dosierung hinaus

(Beispiel: Wenn die verschriebene Dosis 0,5 ml ist, ziehen Sie die weiße Kolbenstange bis 0,6 ml). Ziehen Sie **NIE** über die Position von 0,9 ml hinaus, egal, welche Dosis verschrieben ist.

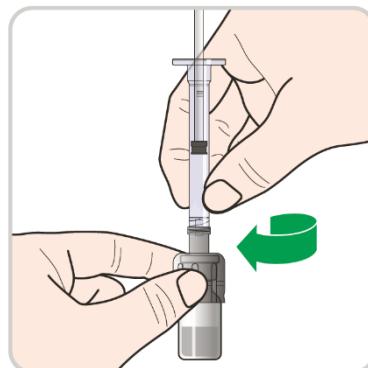
- Sie werden das Volumen in einem späteren Schritt an die verschriebene Dosis anpassen.
- Ziehen Sie die weiße Kolbenstange **NICHT** vollständig aus der Spritze.

#### ACHTUNG:

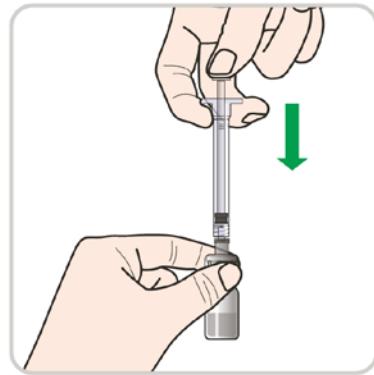
Wenn die weiße Kolbenstange vollständig aus der Spritze gezogen wird, können Sie die Spritze nicht mehr verwenden. Werfen Sie die Spritze dann weg und nehmen Sie wegen Ersatz Kontakt zu Ihrem Arzt oder Apotheker auf. Versuchen Sie **NICHT**, die weiße Kolbenstange wieder einzusetzen.



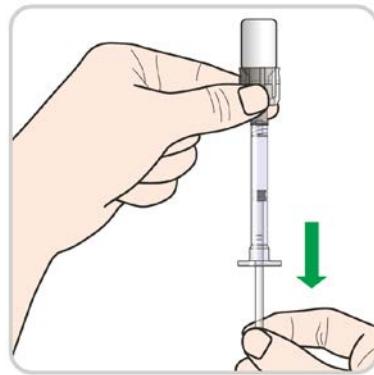
- Halten Sie die Spritze in dem Bereich mit den Teilstrichen und ziehen Sie die Spritze aus der Verpackung. Verwenden Sie nicht die weiße Kolbenstange, um die Spritze aus der Packung zu entnehmen. Legen Sie die Spritze **NIE** ab.
- Nun halten Sie den Adapter fest und führen die Spitze der Spritze in den Adapter. Drehen Sie die Spritze im Uhrzeigersinn mit einer Hand, bis diese fest ist. Ziehen Sie **NICHT** zu fest an.



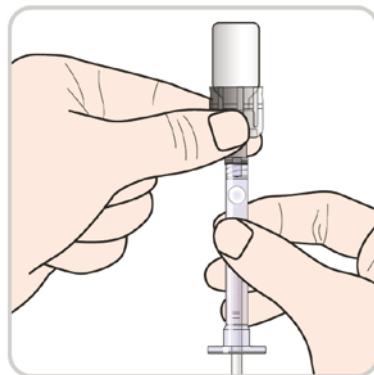
- Halten Sie jetzt die Durchstechflasche fest und drücken Sie die weiße Kolbenstange ganz in die Spritze. Dieser Schritt ist für die genaue Dosierung wichtig. Halten Sie die weiße Kolbenstange in die Spritze gedrückt und stellen Sie die Durchstechflasche mit Spritze auf den Kopf.



- Nun ziehen Sie die weiße Kolbenstange **LANGSAM** auf 0,1 ml über die verschriebene Dosis hinaus heraus. Dies ist für die genaue Dosierung wichtig (Sie werden das Volumen in Schritt 4) (Vorbereitung der Dosierung) an die verschriebene Dosis anpassen). Wenn Ihre verschriebene Dosis zum Beispiel 0,5 ml ist, ziehen Sie die weiße Kolbenstange auf 0,6 ml. Sie werden sehen, dass die Flüssigkeit aus der Durchstechflasche in die Spritze fließt.



- Drücken Sie nun die weiße Kolbenstange wieder ganz hinein, um die Flüssigkeit wieder in die Durchstechflasche zurück zu drücken. Jetzt ziehen Sie noch einmal **LANGSAM** die weiße Kolbenstange über 0,1 ml über die verschriebene Dosis hinaus heraus. Dies ist wichtig für die genaue Dosierung und um Luftblasen oder Luftpischenräume in der Flüssigkeit zu verhindern. Sie werden das Volumen in Schritt 4) (Vorbereitung der Dosierung) an die verschriebene Dosis anpassen.

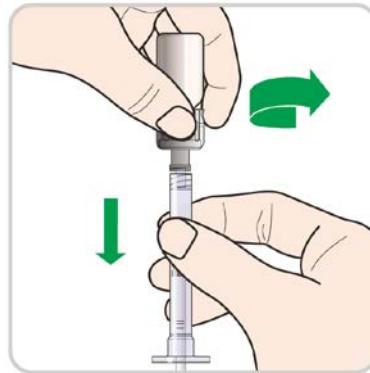


- Wenn Sie sehen, dass Luftblasen oder Luftpischenräume in der Flüssigkeit in der Spritze verbleiben, können Sie den Vorgang bis zu dreimal wiederholen. Schütteln Sie die Spritze **NICHT**.

#### **ACHTUNG:**

Wenn die weiße Kolbenstange vollständig aus der Spritze gezogen wird, können Sie die Spritze nicht mehr verwenden. Werfen Sie die Spritze dann weg und nehmen Sie wegen Ersatz Kontakt zu Ihrem Arzt oder Apotheker auf. Versuchen Sie **NICHT**, die weiße Kolbenstange wieder einzusetzen.

- Halten Sie die Spritze in dem mit Teilstrichen versehenen Bereich aufrecht nach oben. Entfernen Sie den Adapter zusammen mit der Durchstechflasche, indem Sie den Adapter mit der anderen Hand abdrehen. Achten Sie darauf, den Adapter zusammen mit der Durchstechflasche zu entfernen. Berühren Sie **NICHT** die Spitze der Spritze.



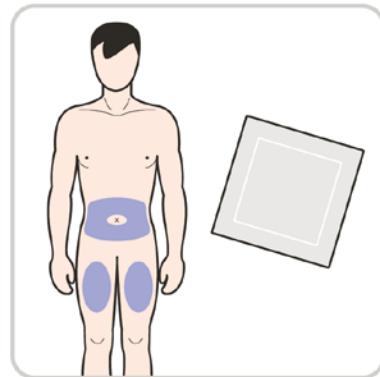
- Sollte eine große Luftblase oder ein Luftpzwischenraum in der Nähe der Spritzen spitze sichtbar sein, drücken Sie **LANGSAM** die weiße Kolbenstange in die Spritze, bis Flüssigkeit gerade so in die Spritzen spitze einfließt. Drücken Sie die weiße Kolbenstange **NICHT** über die Stelle der Dosierung hinaus.
- Wenn Ihre verschriebene Dosis zum Beispiel 0,5 ml ist, dann drücken Sie den Kolben **NICHT** hinter die Stelle von 0,5 ml.
- Prüfen Sie, ob die verbleibende Flüssigkeit in der Spritze mindestens das verschriebene Dosierungsvolumen ist. Wenn das verbleibende Volumen weniger als das verschriebene Dosierungsvolumen ist, verwenden Sie die Spritze **NICHT**; nehmen Sie Kontakt zu Ihrem Arzt oder Apotheker auf.
- Nehmen Sie mit Ihrer freien Hand die Verpackung mit der Nadel und halten Sie die Nadel so, dass das gelbe Anschluss teil für die Spritze nach unten zeigt.
- Halten Sie die Spritze nach oben. Führen Sie die Spritzen spitze in das gelbe Anschluss teil für die Spritze und drehen die Spritze im Uhrzeigersinn fest (wie auf dem Bild gezeigt). Die Nadel ist nun an der Spritze befestigt.



- Nehmen Sie jetzt die Nadelverpackung weg, aber entfernen Sie noch **NICHT** die durchsichtige Nadelhülse.
- Legen Sie die Spritze auf Ihre saubere Arbeitsfläche. Machen Sie sofort mit der Vorbereitung der Injektionsstelle und der Vorbereitung der Dosierung weiter.

### 3) Auswahl und Vorbereitung der Injektionsstelle

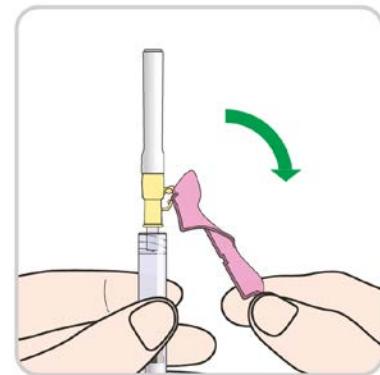
- Wählen Sie eine Stelle am Oberschenkel oder Bauch aus (außer dem Bereich um den Bauchnabel). Verwenden Sie **NICHT** dieselbe Stelle, die für die letzte Injektion verwendet wurde.
- Die neue Injektionsstelle sollte mindestens einen Abstand von 3 cm von der letzten Injektionsstelle haben.



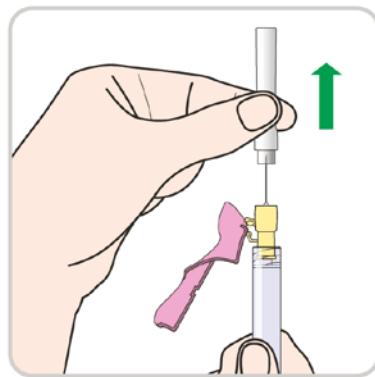
- Spritzen Sie **NICHT** in Hautstellen, die Entzündungszeichen, Blutergüsse, Narben, Abschuppungen oder rote Flecken aufweisen. Dies kann bedeuten, dass eine Infektion vorliegt. Sie sollten daher Ihren Arzt aufsuchen, falls solche Stellen vorhanden sind.
- Um die Möglichkeit für eine Infektion zu verringern, wischen Sie die Hautstelle, in die Sie spritzen möchten, mit dem anderen Alkoholtupfer ab. Berühren Sie diese Stelle vor der Injektion **NICHT** mehr.

#### 4) Vorbereitung der Dosierung

- Nehmen Sie die Spritze, die Nadel zeigt nach oben.
- Benutzen Sie die andere Hand, um die pinkfarbene Nadelschutzkappe in Richtung Spritze umzuklappen.



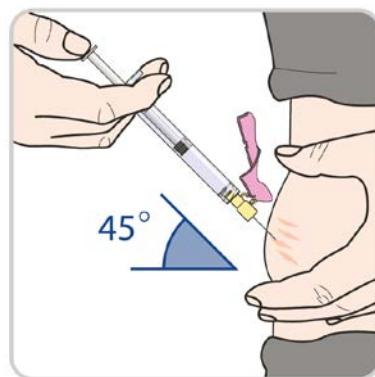
- Entfernen Sie die durchsichtige Nadelhülse, indem Sie diese gerade nach oben mit der anderen Hand abziehen.



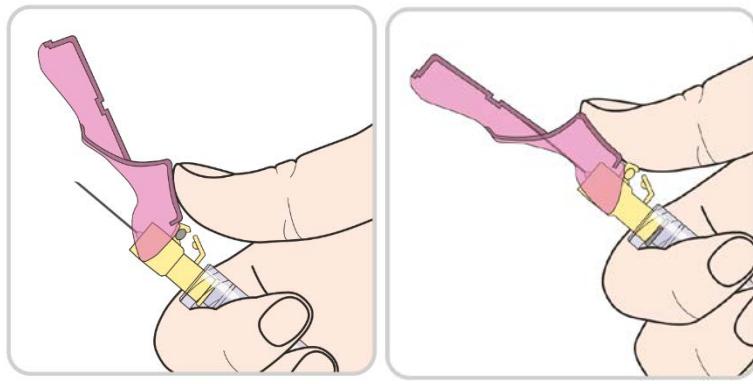
- Die Nadel ist sauber.
- Berühren Sie die Nadel **NICHT**.
- Legen Sie die Spritze zu **KEINER** Zeit ab, nachdem die durchsichtige Nadelhülse abgezogen ist.
- Versuchen Sie **NICHT**, die durchsichtige Nadelhülse auf die Nadel zurückzustecken.
- Halten Sie die Spritze in Augenhöhe, die Nadel zeigt nach oben, um deutlich die Menge zu sehen. Seien Sie vorsichtig, dass die Flüssigkeit nicht in Ihr Auge spritzt.
- Prüfen Sie noch einmal die verschriebene Medikamentenmenge.
- Drücken Sie die weiße Kolbenstange behutsam in die Spritze, bis die Spritze die verschriebene Flüssigkeitsmenge enthält. Dabei kann überschüssige Flüssigkeit aus der Nadel austreten. Wischen Sie die Nadel oder die Spritze **NICHT** ab.

## 5) Injektion von Imraldi

- Greifen Sie ein Stück der gereinigten Hautfläche mit der freien Hand und halten Sie es fest.
- Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze in einem Winkel von etwa  $45^\circ$  zur Haut.
- Stechen Sie die Nadel mit einer schnellen, kurzen Bewegung vollständig in die Haut.
- Lassen Sie die Hautfalte in Ihrer Hand wieder los.
- Drücken Sie die weiße Kolbenstange langsam herunter, um die Flüssigkeit zu spritzen, bis die Spritze leer ist.
- Wenn die Spritze leer ist, ziehen Sie die Nadel aus der Haut. Ziehen Sie die Nadel in demselben Winkel wieder heraus, in dem Sie sie eingestochen haben.



- Klappen Sie die pinkfarbene Nadelschutzkappe behutsam über die Nadel und lassen Sie sie einrasten; legen Sie die Spritze mit der Nadel auf die Arbeitsfläche. Stecken Sie die durchsichtige Nadelhülse **NICHT** zurück auf die Nadel.



- Drücken Sie ein Stück Verbandmull 10 Sekunden lang auf die Einstichstelle. Es kann eine leichte Blutung auftreten. Reiben Sie die Einstichstelle **NICHT**. Wenn Sie möchten, können Sie ein Pflaster anlegen.

## 6) Entsorgung der Reste

- Sie benötigen einen speziellen Abfallbehälter entsprechend den Anweisungen von Ihrer Krankenschwester, Ihrem Arzt oder Apotheker.
- Legen Sie die Spritze mit Nadel, die Durchstechflasche und den Adapter in den speziellen Abfallbehälter. Werfen Sie diese Gegenstände **NICHT** in den gewöhnlichen Haushaltsmüll.
- Spritze, Nadel, Durchstechflasche und Adapter dürfen **NIE** wieder verwendet werden.
- Bewahren Sie den speziellen Abfallbehälter für Kinder jederzeit unzugänglich auf.
- Entsorgen Sie alle anderen verwendeten Gegenstände in Ihrem gewöhnlichen Haushaltsabfall.

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Imraldi 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze Adalimumab

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Von Ihrem Arzt erhalten Sie außerdem einen Patientenpass, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Imraldi beachten sollten. Führen Sie diesen Patientenpass während der Behandlung und bis zu 4 Monate nach Ihrer letzten Imraldi-Injektion (bzw. der letzten Imraldi-Injektion Ihres Kindes) mit sich.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind (siehe Abschnitt 4).

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Imraldi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Imraldi beachten?
3. Wie ist Imraldi anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Imraldi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Hinweise zur Anwendung

#### 1. Was ist Imraldi und wofür wird es angewendet?

Imraldi enthält den Wirkstoff Adalimumab, der auf das körpereigene Abwehrsystem (Immunsystem) einwirkt.

Imraldi ist zur Behandlung folgender Erkrankungen vorgesehen:

- rheumatoide Arthritis,
- polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis,
- Enthesitis-assoziierte Arthritis,
- ankylosierende Spondylitis,
- axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist,
- Psoriasis-Arthritis,
- Psoriasis,
- Hidradenitis suppurativa,
- Morbus Crohn,
- Colitis ulcerosa und
- nicht infektiöse Uveitis.

Der Wirkstoff in Imraldi, Adalimumab, ist ein monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße, die an eine bestimmte Zielsubstanz andocken.

Die Zielsubstanz von Adalimumab ist ein bestimmtes Eiweiß mit der Bezeichnung TNF-alpha (Tumornekrosefaktor-alpha). TNF-alpha liegt bei den oben genannten entzündlichen Erkrankungen in erhöhtem Maße vor. Indem es an TNF-alpha andockt, verhindert Imraldi den Entzündungsprozess bei diesen Erkrankungen.

## Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke.

Imraldi wird angewendet, um die rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie eine mäßige bis schwere aktive rheumatoide Arthritis haben, werden Ihnen möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat) verabreicht. Wenn die Wirkung dieser Arzneimittel nicht ausreichend ist, erhalten Sie Imraldi, um Ihre rheumatoide Arthritis zu behandeln.

Imraldi kann auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

Imraldi kann das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke verlangsamen und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessern.

Imraldi wird üblicherweise mit Methotrexat verwendet. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Imraldi auch alleine angewendet werden.

## Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und die Enthesitis-assoziierte Arthritis sind entzündliche Erkrankungen der Gelenke, die meist bereits im Kindesalter beginnen.

Imraldi wird angewendet, um die polyartikuläre idiopathische Arthritis bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren bzw. die Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zu behandeln. Der Patient erhält möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat). Wenn die Wirkung dieser Arzneimittel nicht ausreichend ist, erhält der Patient Imraldi, um die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis oder Enthesitis-assoziierte Arthritis zu behandeln.

## Ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist

Die ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, sind entzündliche Erkrankungen der Wirbelsäule.

Imraldi wird angewendet, um die ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie eine ankylosierende Spondylitis oder axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, haben, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn die Wirkung dieser Arzneimittel nicht ausreichend ist, erhalten Sie Imraldi, um die Anzeichen und Beschwerden Ihrer Erkrankung zu vermindern.

## Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke, die in Verbindung mit Schuppenflechte (Psoriasis) auftritt.

Imraldi wird angewendet, um die Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Imraldi kann das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke verlangsamen und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessern.

## Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte mit klar abgegrenzten Hautstellen) ist eine entzündliche Hauterkrankung, die rote, schuppige, verkrustete Stellen auf der Haut verursacht, die mit silbrigen Schuppen bedeckt sind. Plaque-Psoriasis kann auch die Nägel befallen, sodass diese spröde werden,

sich verdicken und sich vom Nagelbett abheben, was schmerhaft sein kann. Es wird angenommen, dass die Schuppenflechte durch ein Problem mit dem körpereigenen Abwehrsystem verursacht wird. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Produktion von Hautzellen.

Imraldi wird angewendet, um die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen zu behandeln. Imraldi wird auch angewendet, um schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, die 30 kg und mehr wiegen, zu behandeln, bei denen eine äußerliche, örtliche Behandlung und Behandlungen mit Licht (Phototherapien) nicht sehr gut gewirkt haben oder nicht geeignet sind.

#### Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Erwachsenen und Jugendlichen

Hidradenitis suppurativa ist eine langfristige und oft schmerzhafte entzündliche Hauterkrankung. Zu den Beschwerden gehören unter anderem druckempfindliche Knötchen und Eiteransammlungen (Abszesse), aus denen Eiter austreten kann. Am häufigsten sind bestimmte Bereiche der Haut betroffen, wie z. B. unter den Brüsten, unter den Achseln, an den Innenseiten der Oberschenkel, in der Leistengegend und am Gesäß. An den betroffenen Stellen kann es auch zu Vernarbungen kommen.

Imraldi wird zur Behandlung der Hidradenitis suppurativa bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren angewendet. Imraldi kann die Anzahl Ihrer Knötchen und Eiteransammlungen verringern und kann die Schmerzen, die oft mit dieser Erkrankung einhergehen, lindern. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn die Wirkung dieser Arzneimittel nicht ausreichend ist, erhalten Sie Imraldi.

#### Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Darms.

Imraldi wird angewendet zur Behandlung von Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren. Wenn Sie an Morbus Crohn erkrankt sind, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn die Wirkung dieser Arzneimittel nicht ausreichend ist, erhalten Sie Imraldi, um die Anzeichen und Beschwerden von Morbus Crohn zu vermindern.

#### Colitis ulcerosa bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Dickdarms.

Imraldi wird angewendet, um mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren zu behandeln. Wenn Sie an Colitis ulcerosa erkrankt sind, erhalten Sie möglicherweise zuerst andere Arzneimittel. Wenn die Wirkung dieser Arzneimittel nicht ausreichend ist, erhalten Sie Imraldi, um die Anzeichen und Beschwerden Ihrer Erkrankung zu vermindern.

#### Nicht infektiöse Uveitis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Die nicht infektiöse Uveitis ist eine entzündliche Erkrankung, die bestimmte Teile des Auges betrifft.

Imraldi wird angewendet zur Behandlung von

- Erwachsenen mit nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im hinteren Bereich des Auges
- Kindern mit chronischer nicht infektiöser Uveitis ab 2 Jahren mit einer Entzündung im vorderen Bereich des Auges.

Diese Entzündung kann dazu führen, dass man schlechter sieht und/oder dass man Schwebeteile sieht (schwarze Punkte oder Schlieren, die sich durch das Blickfeld bewegen). Imraldi wirkt, indem es die Entzündung verringert.

## **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Imraldi beachten?**

### **Imraldi darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Adalimumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an Tuberkulose oder einer anderen schweren Infektion erkrankt sind (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnpa
- wenn Sie an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) erkrankt sind. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt über zurückliegende oder bestehende ernsthafte Herzbeschwerden berichten (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Imraldi anwenden.

#### Allergische Reaktion

- Sollten bei Ihnen **allergische Reaktionen** auftreten mit Anzeichen, wie Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, spritzen Sie sich kein weiteres Imraldi mehr und setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung, da diese Reaktionen in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein können.

#### Infektion

- Wenn Sie an einer **Infektion** erkrankt sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Imraldi-Behandlung beginnen. Auch dann, wenn Sie die Infektion schon länger haben, oder die Infektion örtlich begrenzt ist (z. B. ein Unterschenkelgeschwür). Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.
- Während der Behandlung mit Imraldi können Sie leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko kann sich zusätzlich erhöhen, wenn Ihre Lungenfunktion verringert ist. Diese Infektionen können schwer sein und umfassen Tuberkulose, Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien verursacht werden, andere ungewöhnliche Infektionen, die auftreten, wenn das Immunsystem geschwächt ist (opportunistische Infektionen), sowie Blutvergiftung (Sepsis). In seltenen Fällen können diese Infektionen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnpa

#### Tuberkulose

- Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung mit Imraldi auf Anzeichen und Krankheitserscheinungen einer **Tuberkulose** untersuchen, da bei mit Imraldi behandelten Patienten von Tuberkulosefällen berichtet wurde. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgesichte und Tests (z. B. eine Röntgen-Aufnahme des Brustkorbs und ein Tuberkulintest). Die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten in Ihrem Patientenpass dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie jemals Tuberkulose hatten oder wenn Sie in engem Kontakt zu jemandem standen, der Tuberkulose hatte. Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar dann wenn Sie eine vorbeugende Behandlung gegen Tuberkulose bekommen haben. Sollten Anzeichen einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt.

#### Reisen/wiederkehrende Infektionen

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich in Regionen aufgehalten haben oder in Regionen gereist sind, in denen Pilzinfektionen häufig vorkommen (z. B. Histoplasmose, Kokzidiodomykose oder Blastomykose).
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit unter wiederkehrenden Infektionen oder anderen Krankheiten litten, die das Risiko einer Infektion erhöhen.

### Hepatitis-B-Virus

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Träger des **Hepatitis-B-Virus (HBV)** sind, wenn Sie eine aktive HBV-Infektion haben oder wenn Sie ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion aufweisen. Ihr Arzt sollte Sie auf HBV untersuchen. Imraldi kann zu einem erneuten Ausbruch einer HBV-Infektion bei Personen führen, die dieses Virus tragen. In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von weiteren Arzneimitteln, die das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken, kann der erneute Ausbruch einer HBV-Infektion lebensbedrohend sein.

### Über 65 Jahre alt

- Wenn Sie über 65 Jahre alt sind, können Sie für Infektionen anfälliger sein, während Sie Imraldi nehmen. Sie und Ihr Arzt sollten besonders auf Anzeichen einer Infektion achten, während Sie mit Imraldi behandelt werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie Anzeichen von Infektionen wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnpotprobleme bekommen.

### Operation oder Zahnbehandlung

- Informieren Sie Ihren Arzt vor einer **Operation oder einer Zahnbehandlung** über Ihre Behandlung mit Imraldi. Ihr Arzt kann ein kurzzeitiges Absetzen der Imraldi-Behandlung empfehlen.

### Demyelinisierende Erkrankung

- Wenn Sie eine **demyelinisierende Erkrankung** (eine Erkrankung, bei der die schützende Hülle, welche die Nervenfasern umgibt, angegriffen wird, wie z. B. multiple Sklerose) haben oder entwickeln, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie Imraldi erhalten bzw. weiter anwenden sollten. Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt, wenn es bei Ihnen zu Anzeichen wie verändertem Sehvermögen oder Kraftlosigkeit in den Armen oder Beinen kommt oder wenn sich Körperteile taub oder kribbelig anfühlen.

### Impfstoffe

- Gewisse **Impfstoffe** enthalten abgeschwächte, aber noch lebende Formen krankheitsverursachender Bakterien oder Viren, und diese Impfstoffe sollten während der Behandlung mit Imraldi nicht verwendet werden. Besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt. Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Behandlungsbeginn mit Imraldi alle für das jeweilige Alter vorgesehenen Impfungen durchzuführen. Wenn Sie Imraldi während der Schwangerschaft erhalten, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko während ungefähr der ersten 5 Monate nach der letzten Imraldi-Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhalten hatten, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Imraldi während der Schwangerschaft angewendet haben, so dass diese darüber entscheiden können, ob Ihr Säugling eine Impfung erhalten sollte.

## Herzschwäche

- Wenn Sie eine **leichte Herzschwäche** (Herzinsuffizienz) haben und mit Imraldi behandelt werden, muss Ihre Herzschwäche sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie schwerwiegende Herzprobleme haben oder gehabt haben. Entwickeln Sie neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzschwäche (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob Sie Imraldi weiterhin erhalten sollten.

## Fieber, blaue Flecken, Blutungen oder Blässe

- Die körpereigene Produktion von Blutzellen, die Ihrem Körper bei der Infektabwehr oder beim Stoppen von Blutungen helfen, kann bei einigen Patienten vermindert sein. Wenn Sie anhaltendes **Fieber** bekommen, sehr leicht **blaue Flecken** entwickeln oder **bluten** oder sehr **blass** aussehen, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden.

## Krebs

- Es gab sehr selten Fälle bestimmter **Krebsarten** bei Kindern und Erwachsenen, die Imraldi oder andere TNF-alpha-Hemmer erhielten. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatoide Arthritis und langjährig bestehender Erkrankung können ein im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko aufweisen für die Entwicklung eines **Lymphoms** (Krebs, der das Lymphsystem betrifft) und von Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft). Wenn Sie Imraldi anwenden, kann sich Ihr Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die mit Imraldi behandelt wurden, eine besondere und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit dem Wirkstoff Azathioprin oder Mercaptopurin behandelt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Azathioprin oder Mercaptopurin zusammen mit Imraldi einnehmen.
- Darüber hinaus wurden bei Patienten unter Imraldi-Therapie Fälle mit **Hauttumoren, die keine Melanome waren**, beobachtet. Falls während oder nach der Behandlung neue Hautveränderungen auftreten oder sich das Aussehen bereits bestehender Hautmale oder Hautverletzungen verändert, informieren Sie bitte Ihren Arzt.
- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNF-alpha-Hemmer **Krebsarten** aufgetreten. Unter diesen Krebsarten waren **keine Lymphome**. Wenn Sie COPD haben oder wenn Sie stark rauchen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNF-alpha-Hemmer für Sie geeignet ist.

## Lupusähnliches Syndrom

- In seltenen Fällen kann die Behandlung mit Imraldi ein lupusähnliches Syndrom auslösen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, falls Symptome wie ein anhaltender, nicht erkläbarer Hautausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen oder Müdigkeit auftreten.

## **Kinder und Jugendliche**

- Wenden Sie Imraldi nicht bei Kleinkindern mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis an, die jünger als 2 Jahre sind.
- Verwenden Sie nicht die 40 mg-Fertigspritze, wenn andere Dosierungen als 40 mg empfohlen werden.

## **Anwendung von Imraldi zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder Sie beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Imraldi kann zusammen mit Basistherapeutika (wie Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen) und mit Kortikosteroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht steroidhaltiger entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR), verwendet werden.

Sie dürfen Imraldi nicht zusammen mit Arzneimitteln verwenden, die als Wirkstoffe Anakinra oder Abatacept enthalten, da ein erhöhtes Risiko einer schwerwiegenden Infektion besteht. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

- Sie sollten eine geeignete Verhütungsmethode in Erwägung ziehen, um nicht schwanger zu werden, und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Injektion von Imraldi verhüten.
- Wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt vor Anwendung dieses Arzneimittels um Rat.
- Imraldi sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies erforderlich ist.
- Laut einer Studie mit Schwangeren bestand bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, kein höheres Risiko für Geburtsfehler als bei Kindern von Müttern mit der gleichen Erkrankung, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden.
- Imraldi kann während der Stillzeit angewendet werden.
- Wenn Sie Imraldi während Ihrer Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, eine Infektion zu bekommen.
- Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Imraldi während der Schwangerschaft angewendet haben, bevor Ihr Säugling eine Impfung bekommt (Weitere Information siehe im Abschnitt zu Impfungen unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Imraldi kann einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Bei der Anwendung von Imraldi kann das Sehvermögen beeinträchtigt sein und es kann das Gefühl auftreten, dass sich der Raum dreht (Vertigo).

### **Imraldi enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,4-ml-Dosis, d. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist Imraldi anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Erwachsene mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis oder axialer Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist**

Imraldi Fertigspritze und Fertigpen stehen nur als 40 mg-Dosis zur Verfügung. Es ist daher nicht möglich, Imraldi Fertigspritze und Fertigpen bei Kindern und Jugendlichen anzuwenden, die weniger als eine volle 40 mg-Dosis benötigen. Ist eine andere Dosis erforderlich, sind andere Darreichungsformen, die eine solche Dosierung ermöglichen, anzuwenden.

Imraldi wird unter die Haut gespritzt (subkutane Anwendung). Die übliche Dosis für Erwachsene mit rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild

noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, und für Patienten mit Psoriasis-Arthritis beträgt 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis verabreicht wird.

Während Sie Imraldi bei rheumatoider Arthritis anwenden, wird die Gabe von Methotrexat fortgesetzt. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Imraldi auch alleine angewendet werden.

Falls Sie an rheumatoider Arthritis erkrankt sind und kein Methotrexat begleitend zu Ihrer Behandlung mit Imraldi erhalten, kann Ihr Arzt sich für eine Adalimumab-Gabe von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche entscheiden.

#### Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

*Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 10 kg und unter 30 kg*

Die empfohlene Dosierung von Imraldi beträgt 20 mg jede zweite Woche.

*Kinder ab 2 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr*

Die empfohlene Dosierung von Imraldi beträgt 40 mg jede zweite Woche.

#### Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Enthesitis-assozierter Arthritis

*Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg*

Die empfohlene Dosierung von Imraldi beträgt 20 mg jede zweite Woche.

*Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr*

Die empfohlene Dosierung von Imraldi beträgt 40 mg jede zweite Woche.

#### Erwachsene mit Psoriasis

Die übliche Dosierung für erwachsene Psoriasispatienten beträgt 80 mg als Anfangsdosis (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis. Sie sollten Imraldi so lange spritzen, wie Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben. Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

#### Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

*Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren und einem Körpergewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg*

Die empfohlene Anfangsdosis von Imraldi beträgt 20 mg, gefolgt von 20 mg eine Woche später. Danach werden üblicherweise 20 mg jede zweite Woche verabreicht.

*Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren und einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr*

Die empfohlene Anfangsdosis von Imraldi beträgt 40 mg, gefolgt von 40 mg eine Woche später. Danach werden üblicherweise 40 mg jede zweite Woche verabreicht.

#### Erwachsene mit Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Die übliche Dosierung für Hidradenitis suppurativa ist eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier 40 mg-Injektionen an einem Tag oder als zwei 40 mg-Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von einer Dosis von 80 mg (als zwei 40 mg-Injektionen an einem Tag) zwei Wochen

später. Nach zwei weiteren Wochen wird die Behandlung mit einer Dosis von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche nach Anweisung Ihres Arztes fortgesetzt. Es wird empfohlen, dass Sie an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwenden.

**Jugendliche mit Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) zwischen 12 und 17 Jahren und einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr**

Die empfohlene Anfangsdosis von Imraldi beträgt 80 mg (als zwei 40 mg-Injektionen an einem Tag). Nach einer Woche werden 40 mg jede zweite Woche verabreicht. Wenn der Patient unzureichend auf die Behandlung mit Imraldi 40 mg jede zweite Woche anspricht, kann der Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

Es wird empfohlen, dass der Patient an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwendet.

**Erwachsene mit Morbus Crohn**

Die übliche Dosierung für Morbus Crohn ist zu Beginn 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), zwei Wochen später 40 mg und danach 40 mg alle zwei Wochen. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann Ihnen Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier 40 mg-Injektionen an einem Tag oder als zwei 40 mg-Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später und danach 40 mg jede zweite Woche. Wenn die Wirkung dieser Dosis nicht ausreichend ist, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

**Kinder und Jugendliche mit Morbus Crohn**

*Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren und einem Körpergewicht unter 40 kg*

Die übliche Dosierung beträgt zu Beginn 40 mg, gefolgt von 20 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) verschreiben, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede Woche erhöhen.

*Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren und einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr:*

Die übliche Dosierung beträgt zu Beginn 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt des Kindes eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier 40 mg-Injektionen an einem Tag oder als zwei 40 mg-Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche. Wenn die Wirkung dieser Dosis nicht ausreichend ist, kann der Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

**Erwachsene mit Colitis ulcerosa**

Die übliche Dosis von Imraldi beträgt für Erwachsene mit Colitis ulcerosa zu Beginn 160 mg (als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später und danach 40 mg jede zweite Woche. Wenn die Wirkung dieser Dosis nicht ausreichend ist, kann Ihr Arzt die Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

## Kinder und Jugendliche mit Colitis ulcerosa

### *Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg*

Die übliche Dosierung von Imraldi beträgt zu Beginn 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg (als eine Injektion von 40 mg) zwei Wochen später. Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche.

Patienten, die 18 Jahre alt werden, während sie jede zweite Woche 40 mg erhalten, sollten die verschriebene Dosis weiterhin spritzen.

### *Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr*

Die übliche Dosierung von Imraldi beträgt zu Beginn 160 mg (als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später. Danach beträgt die übliche Dosierung 80 mg jede zweite Woche.

Patienten, die 18 Jahre alt werden, während sie jede zweite Woche 80 mg erhalten, sollten die verschriebene Dosis weiterhin spritzen.

## Erwachsene mit nicht infektiöser Uveitis

Die übliche Dosierung für Erwachsene mit nicht infektiöser Uveitis beträgt 80 mg (als zwei Injektionen an einem Tag) als Anfangsdosis, gefolgt von 40 mg eine Woche später und danach 40 mg alle zwei Wochen. Sie sollten Imraldi so lange anwenden, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.

Bei nicht infektiöser Uveitis können Kortikosteroide oder andere Arzneimittel, die das körpereigene Abwehrsystem beeinflussen, während der Behandlung mit Imraldi weiter genommen werden. Imraldi kann auch alleine angewendet werden.

## Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit chronischer nicht infektiöser Uveitis

### *Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht unter 30 kg*

Die übliche Dosierung von Imraldi beträgt 20 mg alle 2 Wochen gemeinsam mit Methotrexat.

Der Arzt Ihres Kindes kann auch eine Anfangsdosis von 40 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden kann.

### *Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr*

Die übliche Dosierung von Imraldi beträgt 40 mg alle 2 Wochen gemeinsam mit Methotrexat.

Ihr Arzt kann auch eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden kann.

## **Art der Anwendung**

Imraldi wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion). Hinweise zur Anwendung siehe Abschnitt 7.

## **Wenn Sie eine größere Menge von Imraldi angewendet haben, als Sie sollten**

Falls Sie Imraldi versehentlich häufiger gespritzt haben, als Sie sollten, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker und erläutern Sie ihm, dass Sie mehr als erforderlich gespritzt haben. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

### **Wenn Sie die Anwendung von Imraldi vergessen haben**

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Imraldi-Dosis spritzen, sobald Ihnen dies auffällt. Spritzen Sie Ihre darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

### **Wenn Sie die Anwendung von Imraldi abbrechen**

Die Entscheidung, die Anwendung von Imraldi abzubrechen, müssen Sie mit Ihrem Arzt besprechen. Die Anzeichen Ihrer Erkrankung können nach Abbruch der Behandlung zurückkehren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Einige können jedoch auch schwerwiegend sein und müssen behandelt werden. Nebenwirkungen können bis vier Monate nach der letzten Injektion von Imraldi oder noch später auftreten.

**Nehmen Sie unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch**, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Starker Hautausschlag, Nesselsucht oder andere Anzeichen einer allergischen Reaktion;
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen;
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken;
- Kurzatmigkeit bei Belastung oder im Liegen oder Schwellung der Füße.

**Benachrichtigen Sie so bald wie möglich Ihren Arzt**, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnpaole, Brennen beim Wasserlassen;
- Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit;
- Husten;
- Kribbeln;
- Taubheit;
- Doppelsehen;
- Schwäche in Armen oder Beinen;
- Eine Beule oder offene Stellen, die nicht abheilen;
- Anzeichen und Krankheitserscheinungen, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe.

Die oben beschriebenen Anzeichen können ein Hinweis sein auf die nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen, die mit Adalimumab beobachtet wurden:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz);
- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung);
- Kopfschmerzen;

- Bauchschmerzen;
- Übelkeit und Erbrechen;
- Hauthausschlag;
- Schmerzen in Muskeln.

**Häufig** (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Schweren Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe);
- Darminfektionen (einschließlich Magen-Darm-Grippe);
- Infektionen der Haut (einschließlich Entzündung des Unterhautzellgewebes und Gürtelrose);
- Infektionen des Ohres;
- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahnhinfektionen und Fieberbläschen);
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane;
- Harnwegsinfektion;
- Pilzinfektionen;
- Gelenkinfektionen;
- Gutartige Tumoren;
- Hautkrebs;
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie);
- Flüssigkeitsverlust (Dehydratation);
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression);
- Angstgefühl;
- Schlafstörungen;
- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl);
- Migräne;
- Symptome einer Nervenwurzelkompression (Hexenschuss, einschließlich Rückenschmerzen und Beinschmerzen);
- Sehstörungen;
- Augenentzündung;
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges;
- Vertigo (Drehnschwindel);
- Herzrasen;
- Hoher Blutdruck;
- Hitzegefühl;
- Hämatom (Bluterguss);
- Husten;
- Asthma;
- Kurzatmigkeit;
- Magen-Darm-Blutungen;
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen);
- Saures Aufstoßen;
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockener Augen und trockenem Mund);
- Juckreiz;
- Juckender Hauthausschlag;
- Blaue Flecken;
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme);
- Brüchige Finger- und Fußnägel;
- Vermehrtes Schwitzen;
- Haarausfall;
- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Schuppenflechte (Psoriasis);
- Muskelkrämpfe;
- Blut im Urin;
- Nierenprobleme;
- Schmerzen im Brustraum;

- Ödeme (Wasseransammlungen im Körper, die zu einem Anschwellen der betroffenen Gewebe führen);
- Fieber;
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken;
- Verzögerte Wundheilung.

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen):

- Tuberkulose und andere Infektionen, die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist (opportunistische Infektionen);
- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung);
- Augeninfektionen;
- Bakterielle Infektionen;
- Entzündung und Infektion des Dickdarms (Divertikulitis);
- Krebserkrankungen, einschließlich Krebs, der das Lymphsystem betrifft (Lymphom) und Melanom (schwarzer Hautkrebs);
- Immunstörungen, welche die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten als so genannte Sarkoidose vor);
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße);
- Zittern (Tremor);
- Neuropathie (Nervenschäden);
- Schlaganfall;
- Hörverlust, Ohrensausen;
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge;
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können;
- Herzinfarkt (Myokardinfarkt);
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnung in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes;
- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung);
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie);
- Nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit in der Umgebung der Lunge (Pleuraerguss);
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht;
- Schluckstörungen;
- Gesichtsschwellung;
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine;
- Fettleber (Einlagerung von Fett in den Leberzellen);
- Nächtliches Schwitzen;
- Narbenbildung;
- Abnormaler Muskelabbau;
- Systemischer Lupus erythematoses (einschließlich Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen);
- Schlafstörungen;
- Impotenz;
- Entzündungen.

**Selten** (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen):

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft);
- Schwere allergische Reaktionen mit Schock;
- Multiple Sklerose;
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Sehnervs des Auges und Guillain-Barré-Syndrom, eine Erkrankung, die zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann);
- Herzstillstand;

- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge);
- Darmwanddurchbruch;
- Hepatitis;
- Erneuter Ausbruch von Hepatitis B;
- Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Abwehrsystem ausgelöst wird (Autoimmunhepatitis);
- Entzündung der Blutgefäße der Haut (kutane Vaskulitis);
- Stevens-Johnson-Syndrom (frühe Anzeichen sind Unwohlsein, Fieber, Kopfschmerzen und Hautausschlag);
- Gesichtsschwellung in Verbindung mit allergischen Reaktionen;
- Entzündlicher Hautausschlag (Erythema multiforme);
- Lupusähnliches Syndrom;
- Angioödem (lokalisierte Schwellung der Haut);
- Lichenoide Hautreaktion (juckender, rötlicher bis violetter Hautausschlag).

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Hepatospleniales T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist);
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs);
- Kaposi-Sarkom, eine seltene Krebserkrankung, die mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 assoziiert ist. Das Kaposi-Sarkom tritt am häufigsten in Form von violetten Hautläsionen auf;
- Leberversagen;
- Verschlechterung einer sogenannten Dermatomyositis (tritt als Hautausschlag in Verbindung mit Muskelschwäche in Erscheinung);
- Gewichtszunahme (bei den meisten Patienten war die Gewichtszunahme gering).

Mit Adalimumab wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Anzeichen haben und nur durch Bluttests erkannt werden können.

Dazu gehören:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen;
- Erhöhte Blutfettwerte;
- Erhöhte Werte für Leberenzyme.

**Häufig** (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen;
- Erhöhte Harnsäurewerte;
- Abnormale Blutwerte für Natrium;
- Niedrige Blutwerte für Kalzium;
- Niedrige Blutwerte für Phosphat;
- Hohe Blutzuckerwerte;
- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase;
- Nachweis von Autoantikörpern im Blut;
- Hypokaliämie (Kaliummangel im Blut).

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen):

- Erhöhte Bilirubin-Konzentration im Blut (Leberwerte)

**Selten** (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Imraldi aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett des Umkartons nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternative Lagerung:

Wenn erforderlich (zum Beispiel, wenn Sie verreisen), darf eine einzelne Imraldi-Fertigspritze auch bis zu 31 Tage lang bei Raumtemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25 °C und vor Licht geschützt). Sobald die Spritze erst einmal aus dem Kühlschrank genommen wurde, um sie bei Raumtemperatur zu lagern, müssen Sie sie innerhalb dieser 31 Tage verbrauchen oder wegwerfen, auch wenn Sie sie in den Kühlschrank zurücklegen.

Sie sollten sich das Datum notieren, an dem Sie die Fertigspritze das erste Mal aus dem Kühlschrank nehmen. Auch sollten Sie sich das Datum notieren, zu dem Sie die Fertigspritze wegwerfen müssen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Imraldi enthält**

- Der Wirkstoff ist: Adalimumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriummonohydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O, Bernsteinsäure, Bernsteinsäure-Dinatriumsalz, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Mannitol, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Imraldi aussieht und Inhalt der Packung**

Imraldi 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze wird als 0,4 ml klare bis opaleszierende und farblose bis blassbraune Lösung geliefert.

Imraldi steht in Packungen mit 1, 2, 4 oder 6 Fertigspritze(n) (Glasart I) mit Edelstahlnadel, starrem Nadelschutz, Gummikolben, Kolbenstange, Spritzenkörper mit Sicherheitsschutz und Fingerflansch

für eine patientengerechte Anwendung zur Verfügung, und 2, 2, 4 bzw. 6 Alkoholtupfer sind in den jeweiligen Packungen enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

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

**Hersteller**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Niederlande

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

Falls Sie weitere Informationen über dieses Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 2 2191218

**България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 35929621200

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 255 706 200

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf.: + 45 77 41 57 57

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 618 9551

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 302108771500

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 5 259 6176

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +32 2 2191218

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 899 9880

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 35621337008

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 20 542 2000

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 23 40 01 00

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 1 484 46 13

**España**  
Biogen Spain, S.L.  
Tel: +34 91 310 7110

**France**  
Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**  
Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 6646 563

**Ireland**  
Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 463 7799

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**  
Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 02 584 99 010

**Kύπρος**  
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 76 57 15

**Latvija**  
Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 68 688 158

**Polska**  
Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 351 51 00

**Portugal**  
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 21 318 8450

**România**  
Ewopharma Romania SRL  
Tel: + 40212601344

**Slovenija**  
Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 1 511 02 90

**Slovenská republika**  
Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 2 323 340 08

**Suomi/Finland**  
Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 207 401 200

**Sverige**  
Biogen Sweden AB  
Tel: +46 8 594 113 60

#### Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

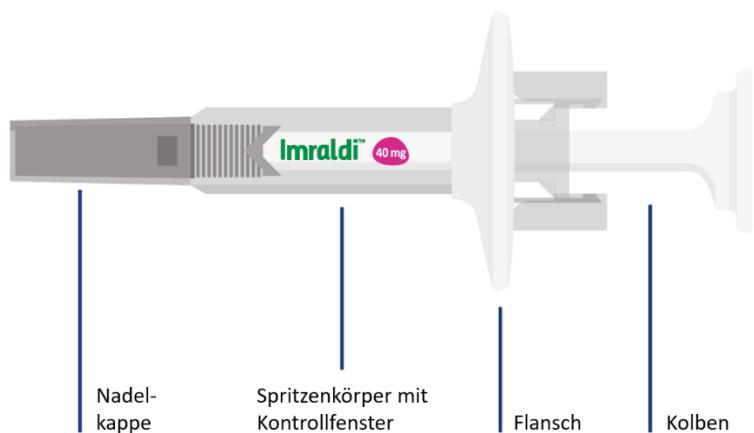
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar <http://www.ema.europa.eu/>.

## 7. Hinweise zur Anwendung

Befolgen Sie diese Hinweise sorgfältig. Dann werden Sie die Injektionen schon bald zügig und sicher durchführen können.

- Lassen Sie sich von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal zeigen, wie die Fertigspritze angewendet wird, bevor Sie selbst mit den Injektionen beginnen. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal sollten darauf achten, dass Sie die Spritze korrekt anwenden können.

### Ihre Einzeldosis-Fertigspritze



Nachdem Sie den Kolben ganz heruntergedrückt haben, zieht sich die Nadel zurück, um Nadelstichverletzungen vorzubeugen.

### Handhabung Ihrer Fertigspritze

#### Aufbewahrung der Spritze

- Lagern Sie die Spritze im Kühlschrank, frieren Sie sie aber nicht ein.
- Bewahren Sie die Spritze im Umkarton vor Licht geschützt auf.
- Bewahren Sie die Spritze für Kinder unzugänglich auf.

#### Entsorgung der Spritze

- Verwenden Sie jede Spritze nur ein einziges Mal. Verwenden Sie eine Spritze auf keinen Fall ein weiteres Mal.
- Entsorgen Sie die gebrauchte Spritze in einem Abwurfbehälter nach Anweisung Ihres Arztes, des medizinischen Fachpersonals oder Ihres Apothekers.

#### Achtung!

- Wenn Ihnen die Spritze mit noch AUFGESETZTER Kappe hinunterfällt, können Sie sie weiterhin verwenden.  
Wenn Ihnen die Spritze mit bereits ABGEZOGENER Kappe hinunterfällt, dürfen Sie sie nicht mehr verwenden. Die Nadel könnte dann verschmutzt oder beschädigt sein.
- Verwenden Sie keine beschädigte Spritze.

## Auswahl und Behandlung der Injektionsstelle

- Wählen Sie die Injektionsstelle in einem Areal mit Unterhautfettgewebe aus:  
Solche Areale, z. B. im Bauchbereich, sind als Injektionsstellen grundsätzlich am besten geeignet. Areale mit Unterhautfettgewebe sind leichter zu einer Hautfalte zusammenzudrücken und für ein korrektes Einführen der Nadel besonders gut geeignet.
- Wählen Sie für jede neue Injektion eine andere Injektionsstelle:  
Um Entzündungen und Blutergüsse vorzubeugen, wählen Sie bitte ein Areal aus, an dem schon länger keine Injektion mehr durchgeführt wurde.
- Drücken Sie den Kolben langsam herunter:  
Zu schnelle Injektionen können manchmal schmerhaft sein. Wenn Sie den Spritzenkolben langsam herunterdrücken, ist die Injektion möglicherweise weniger unangenehm.

Wie wird die Injektion mit der Fertigspritze vorgenommen?

### 1. Bereitlegen der benötigten Gegenstände



Legen Sie die Fertigspritze und die Alkoholtupfer auf einer sauberen, trockenen Arbeitsfläche bereit.

- Vergessen Sie nicht, sich die Hände zu waschen!
- Ziehen Sie die Kappe noch nicht ab!

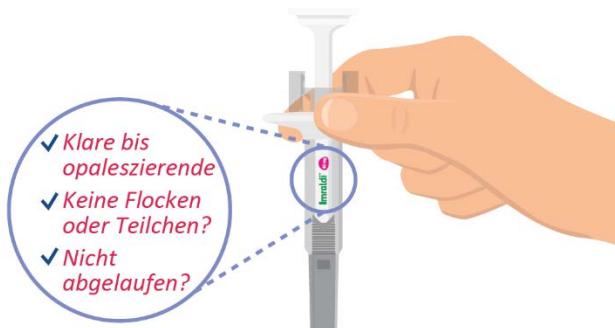
### 2. 15–30 Minuten warten



Warten Sie 15–30 Minuten, damit die Fertigspritze Raumtemperatur erreichen kann. Dann ist die Injektion weniger schmerhaft.

- Ziehen Sie die Kappe noch nicht ab!

### 3. Kontrolle des Arzneimittels und des Verfalldatums

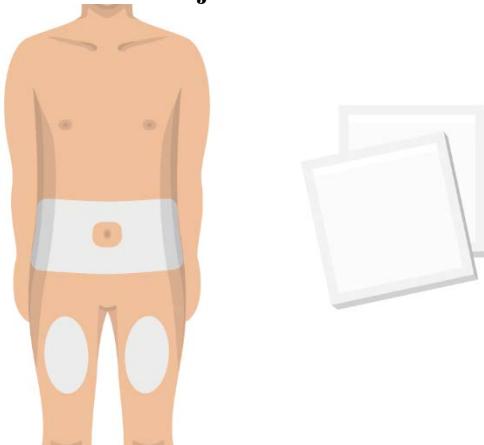


Vergewissern Sie sich stets, dass Ihr Arzneimittel klar bis opaleszierend, farblos bis blassbraun, frei von Schwebeteilchen und noch nicht abgelaufen ist. Wenn Ihr Arzneimittel nicht klar bis opaleszierend, nicht farblos bis blassbraun, nicht frei von Schwebeteilchen oder bereits abgelaufen ist, dürfen Sie es nicht verwenden.

Eventuell sind eine oder mehrere Luftblasen sichtbar. Das ist in Ordnung. Es besteht keine Veranlassung, diese zu entfernen.

- Ziehen Sie die Kappe noch nicht ab!

#### **4. Auswahl der Injektionsstelle und Reinigen der Haut**

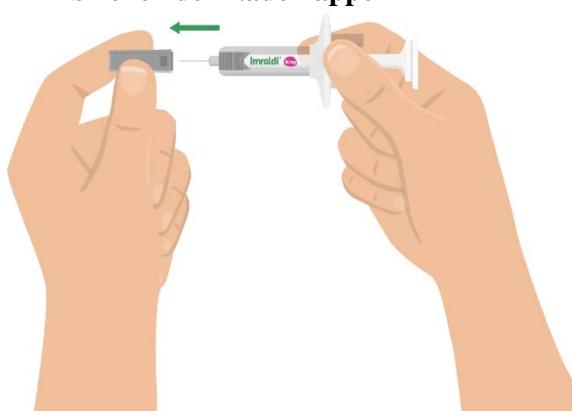


Wählen Sie in einem geeigneten Körperareal eine Injektionsstelle aus. Am besten geeignet sind die Bauchdecke (außer dem Bereich um den Bauchnabel) und die Oberschenkel.

Reinigen Sie die gewählte Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer. Berühren Sie diesen Bereich danach nicht mehr, bevor Sie die Injektion durchführen.

- Vermeiden Sie Hautstellen, die Entzündungszeichen, Blutergüsse, Narben, Abschuppungen oder rote Flecken aufweisen.

#### **5. Abziehen der Nadelkappe**



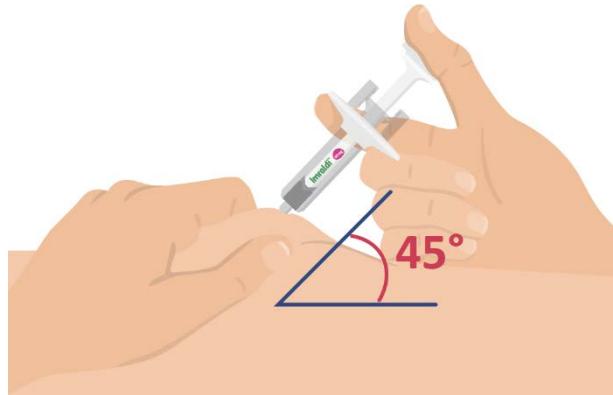
Ziehen Sie die Nadelkappe vorsichtig ab.

Wenn ein paar Tropfen Flüssigkeit aus der Nadel austreten, ist das ganz normal.

Wenn Sie die Nadelkappe abziehen, bevor Sie für die Injektion bereit sind, **dürfen Sie die Nadelkappe auf keinen Fall wieder auf die Nadel aufsetzen**. Denn dadurch könnte die Nadel

verbogen oder beschädigt werden. Außerdem könnten Sie sich dabei versehentlich stechen, oder es könnte zum Auslaufen von Arzneimittel kommen.

#### 6. Bilden einer Hautfalte und Einstechen der Nadel



Bilden Sie durch vorsichtiges Zusammendrücken des ausgewählten Hautareals eine Hautfalte und stechen Sie die Nadel in diese in einem Winkel von ungefähr 45 Grad vollständig ein.

#### 7. Herunterdrücken des Kolbens bis zum Anschlag

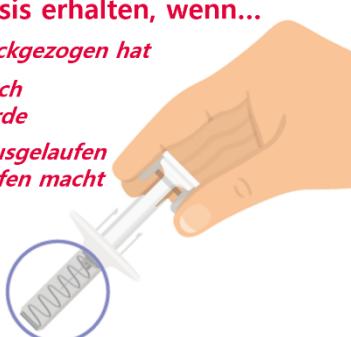


Halten Sie die Spritze ruhig und drücken Sie den Kolben ganz herunter.  
Nehmen Sie dann den Daumen vom Kolbenkopf, damit sich die Nadel in den Spritzenkörper zurückziehen kann.

#### 8. Entfernen und Entsorgen der Spritze

**Sie haben Ihre Dosis erhalten, wenn...**

- ✓ *sich die Nadel zurückgezogen hat*
- ✓ *der Kolben ganz nach unten gedrückt wurde*
- ✓ *kein Arzneimittel ausgelaufen ist (ein kleiner Tropfen macht nichts)*



Heben Sie die Spritze von der Haut ab.

Überzeugen Sie sich nach der Injektion von Imraldi davon, dass sich die Nadel zurückgezogen hat, und entsorgen Sie die gebrauchte Spritze sofort in einem Abwurfbehälter wie von Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker angewiesen.

- Sind Sie sich nicht sicher, ob Sie Ihre Dosis (ganz) erhalten haben? Dann wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker.

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Imraldi 40 mg Injektionslösung im Fertigpen Adalimumab

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Von Ihrem Arzt erhalten Sie außerdem einen Patientenpass, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Imraldi beachten sollten. Führen Sie diesen Patientenpass während der Behandlung und bis zu 4 Monate nach Ihrer letzten Imraldi-Injektion (bzw. der letzten Imraldi-Injektion Ihres Kindes) mit sich.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind (siehe Abschnitt 4).

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Imraldi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Imraldi beachten?
3. Wie ist Imraldi anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Imraldi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Hinweise zur Anwendung

#### 1. Was ist Imraldi und wofür wird es angewendet?

Imraldi enthält den Wirkstoff Adalimumab, der auf das körpereigene Abwehrsystem (Immunsystem) einwirkt.

Imraldi ist zur Behandlung folgender Erkrankungen vorgesehen:

- rheumatoide Arthritis,
- polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis,
- Enthesitis-assoziierte Arthritis,
- ankylosierende Spondylitis,
- axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist,
- Psoriasis-Arthritis,
- Psoriasis,
- Hidradenitis suppurativa,
- Morbus Crohn,
- Colitis ulcerosa und
- nicht infektiöse Uveitis.

Der Wirkstoff in Imraldi, Adalimumab, ist ein monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße, die an eine bestimmte Zielsubstanz andocken.

Die Zielsubstanz von Adalimumab ist ein bestimmtes Eiweiß mit der Bezeichnung TNF-alpha (Tumornekrosefaktor-alpha). TNF-alpha liegt bei den oben genannten entzündlichen Erkrankungen in erhöhtem Maße vor. Indem es an TNF-alpha andockt, verhindert Imraldi den Entzündungsprozess bei diesen Erkrankungen.

## Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke.

Imraldi wird angewendet, um die rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie eine mäßige bis schwere aktive rheumatoide Arthritis haben, werden Ihnen möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat) verabreicht. Wenn die Wirkung dieser Arzneimittel nicht ausreichend ist, erhalten Sie Imraldi, um Ihre rheumatoide Arthritis zu behandeln.

Imraldi kann auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

Imraldi kann das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke verlangsamen und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessern.

Imraldi wird üblicherweise mit Methotrexat verwendet. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Imraldi auch alleine angewendet werden.

## Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und die Enthesitis-assoziierte Arthritis sind entzündliche Erkrankungen der Gelenke, die meist bereits im Kindesalter beginnen.

Imraldi wird angewendet, um die polyartikuläre idiopathische Arthritis bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren bzw. die Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zu behandeln. Der Patient erhält möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat). Wenn die Wirkung dieser Arzneimittel nicht ausreichend ist, erhält der Patient Imraldi, um die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis oder Enthesitis-assoziierte Arthritis zu behandeln.

## Ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist

Die ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, sind entzündliche Erkrankungen der Wirbelsäule.

Imraldi wird angewendet, um die ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie eine ankylosierende Spondylitis oder axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, haben, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn die Wirkung dieser Arzneimittel nicht ausreichend ist, erhalten Sie Imraldi, um die Anzeichen und Beschwerden Ihrer Erkrankung zu vermindern.

## Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke, die in Verbindung mit Schuppenflechte (Psoriasis) auftritt.

Imraldi wird angewendet, um die Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Imraldi kann das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke verlangsamen und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessern.

## Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte mit klar abgegrenzten Hautstellen) ist eine entzündliche Hauterkrankung, die rote, schuppige, verkrustete Stellen auf der Haut verursacht, die mit silbrigen Schuppen bedeckt sind. Plaque-Psoriasis kann auch die Nägel befallen, sodass diese spröde werden,

sich verdicken und sich vom Nagelbett abheben, was schmerhaft sein kann. Es wird angenommen, dass die Schuppenflechte durch ein Problem mit dem körpereigenen Abwehrsystem verursacht wird. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Produktion von Hautzellen.

Imraldi wird angewendet, um die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen zu behandeln. Imraldi wird auch angewendet, um schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, die 30 kg und mehr wiegen, zu behandeln, bei denen eine äußerliche, örtliche Behandlung und Behandlungen mit Licht (Phototherapien) nicht sehr gut gewirkt haben oder nicht geeignet sind.

#### Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Erwachsenen und Jugendlichen

Hidradenitis suppurativa ist eine langfristige und oft schmerzhafte entzündliche Hauterkrankung. Zu den Beschwerden gehören unter anderem druckempfindliche Knötchen und Eiteransammlungen (Abszesse), aus denen Eiter austreten kann. Am häufigsten sind bestimmte Bereiche der Haut betroffen, wie z. B. unter den Brüsten, unter den Achseln, an den Innenseiten der Oberschenkel, in der Leistengegend und am Gesäß. An den betroffenen Stellen kann es auch zu Vernarbungen kommen.

Imraldi wird zur Behandlung der Hidradenitis suppurativa bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren angewendet. Imraldi kann die Anzahl Ihrer Knötchen und Eiteransammlungen verringern und kann die Schmerzen, die oft mit dieser Erkrankung einhergehen, lindern. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn die Wirkung dieser Arzneimittel nicht ausreichend ist, erhalten Sie Imraldi.

#### Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Darms.

Imraldi wird angewendet zur Behandlung von Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren. Wenn Sie an Morbus Crohn erkrankt sind, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn die Wirkung dieser Arzneimittel nicht ausreichend ist, erhalten Sie Imraldi, um die Anzeichen und Beschwerden von Morbus Crohn zu vermindern.

#### Colitis ulcerosa bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Dickdarms.

Imraldi wird angewendet, um mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren zu behandeln. Wenn Sie an Colitis ulcerosa erkrankt sind, erhalten Sie möglicherweise zuerst andere Arzneimittel. Wenn die Wirkung dieser Arzneimittel nicht ausreichend ist, erhalten Sie Imraldi, um die Anzeichen und Beschwerden Ihrer Erkrankung zu vermindern.

#### Nicht infektiöse Uveitis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Die nicht infektiöse Uveitis ist eine entzündliche Erkrankung, die bestimmte Teile des Auges betrifft.

Imraldi wird angewendet zur Behandlung von

- Erwachsenen mit nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im hinteren Bereich des Auges
- Kindern mit chronischer nicht infektiöser Uveitis ab 2 Jahren mit einer Entzündung im vorderen Bereich des Auges.

Diese Entzündung kann dazu führen, dass man schlechter sieht und/oder dass man Schwebeteile sieht (schwarze Punkte oder Schlieren, die sich durch das Blickfeld bewegen). Imraldi wirkt, indem es die Entzündung verringert.

## **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Imraldi beachten?**

### **Imraldi darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Adalimumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an Tuberkulose oder einer anderen schweren Infektion erkrankt sind (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnpa
- wenn Sie an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) erkrankt sind. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt über zurückliegende oder bestehende ernsthafte Herzbeschwerden berichten (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Imraldi anwenden.

#### Allergische Reaktion

- Sollten bei Ihnen **allergische Reaktionen** auftreten mit Anzeichen, wie Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, spritzen Sie sich kein weiteres Imraldi mehr und setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung, da diese Reaktionen in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein können.

#### Infektion

- Wenn Sie an einer **Infektion** erkrankt sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Imraldi-Behandlung beginnen. Auch dann, wenn Sie die Infektion schon länger haben, oder die Infektion örtlich begrenzt ist (z. B. ein Unterschenkelgeschwür). Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.
- Während der Behandlung mit Imraldi können Sie leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko kann sich zusätzlich erhöhen, wenn Ihre Lungenfunktion verringert ist. Diese Infektionen können schwer sein und umfassen Tuberkulose, Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien verursacht werden, andere ungewöhnliche Infektionen, die auftreten, wenn das Immunsystem geschwächt ist (opportunistische Infektionen), sowie Blutvergiftung (Sepsis). In seltenen Fällen können diese Infektionen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnpa

#### Tuberkulose

- Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung mit Imraldi auf Anzeichen und Krankheitserscheinungen einer **Tuberkulose** untersuchen, da bei mit Imraldi behandelten Patienten von Tuberkulosefällen berichtet wurde. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgesichte und Tests (z. B. eine Röntgen-Aufnahme des Brustkorbs und ein Tuberkulintest). Die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten in Ihrem Patientenpass dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie jemals Tuberkulose hatten oder wenn Sie in engem Kontakt zu jemandem standen, der Tuberkulose hatte. Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar dann wenn Sie eine vorbeugende Behandlung gegen Tuberkulose bekommen haben. Sollten Anzeichen einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt.

#### Reisen/wiederkehrende Infektionen

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich in Regionen aufgehalten haben oder in Regionen gereist sind, in denen Pilzinfektionen häufig vorkommen (z. B. Histoplasmose, Kokzidiodomykose oder Blastomykose).
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit unter wiederkehrenden Infektionen oder anderen Krankheiten litten, die das Risiko einer Infektion erhöhen.

### Hepatitis-B-Virus

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Träger des **Hepatitis-B-Virus (HBV)** sind, wenn Sie eine aktive HBV-Infektion haben oder wenn Sie ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion aufweisen. Ihr Arzt sollte Sie auf HBV untersuchen. Imraldi kann zu einem erneuten Ausbruch einer HBV-Infektion bei Personen führen, die dieses Virus tragen. In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von weiteren Arzneimitteln, die das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken, kann der erneute Ausbruch einer HBV-Infektion lebensbedrohend sein.

### Über 65 Jahre alt

- Wenn Sie über 65 Jahre alt sind, können Sie für Infektionen anfälliger sein, während Sie Imraldi nehmen. Sie und Ihr Arzt sollten besonders auf Anzeichen einer Infektion achten, während Sie mit Imraldi behandelt werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie Anzeichen von Infektionen wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnpotprobleme bekommen.

### Operation oder Zahnbehandlung

- Informieren Sie Ihren Arzt vor einer **Operation oder einer Zahnbehandlung** über Ihre Behandlung mit Imraldi. Ihr Arzt kann ein kurzzeitiges Absetzen der Imraldi-Behandlung empfehlen.

### Demyelinisierende Erkrankung

- Wenn Sie eine **demyelinisierende Erkrankung** (eine Erkrankung, bei der die schützende Hülle, welche die Nervenfasern umgibt, angegriffen wird, wie z. B. multiple Sklerose) haben oder entwickeln, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie Imraldi erhalten bzw. weiter anwenden sollten. Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt, wenn es bei Ihnen zu Anzeichen wie verändertem Sehvermögen oder Kraftlosigkeit in den Armen oder Beinen kommt oder wenn sich Körperteile taub oder kribbelig anfühlen.

### Impfstoffe

- Gewisse **Impfstoffe** enthalten abgeschwächte, aber noch lebende Formen krankheitsverursachender Bakterien oder Viren, und diese Impfstoffe sollten während der Behandlung mit Imraldi nicht verwendet werden. Besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt. Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Behandlungsbeginn mit Imraldi alle für das jeweilige Alter vorgesehenen Impfungen durchzuführen. Wenn Sie Imraldi während der Schwangerschaft erhalten, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko während ungefähr der ersten 5 Monate nach der letzten Imraldi-Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhalten hatten, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Imraldi während der Schwangerschaft angewendet haben, so dass diese darüber entscheiden können, ob Ihr Säugling eine Impfung erhalten sollte.

## Herzschwäche

- Wenn Sie eine **leichte Herzschwäche** (Herzinsuffizienz) haben und mit Imraldi behandelt werden, muss Ihre Herzschwäche sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie schwerwiegende Herzprobleme haben oder gehabt haben. Entwickeln Sie neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzschwäche (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob Sie Imraldi weiterhin erhalten sollten.

## Fieber, blaue Flecken, Blutungen oder Blässe

- Die körpereigene Produktion von Blutzellen, die Ihrem Körper bei der Infektabwehr oder beim Stoppen von Blutungen helfen, kann bei einigen Patienten vermindert sein. Wenn Sie anhaltendes **Fieber** bekommen, sehr leicht **blaue Flecken** entwickeln oder **bluten** oder sehr **blass** aussehen, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden.

## Krebs

- Es gab sehr selten Fälle bestimmter **Krebsarten** bei Kindern und Erwachsenen, die Imraldi oder andere TNF-alpha-Hemmer erhielten. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatoide Arthritis und langjährig bestehender Erkrankung können ein im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko aufweisen für die Entwicklung eines **Lymphoms** (Krebs, der das Lymphsystem betrifft) und von Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft). Wenn Sie Imraldi anwenden, kann sich Ihr Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die mit Imraldi behandelt wurden, eine besondere und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit dem Wirkstoff Azathioprin oder Mercaptopurin behandelt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Azathioprin oder Mercaptopurin zusammen mit Imraldi einnehmen.
- Darüber hinaus wurden bei Patienten unter Imraldi-Therapie Fälle mit **Hauttumoren, die keine Melanome waren**, beobachtet. Falls während oder nach der Behandlung neue Hautveränderungen auftreten oder sich das Aussehen bereits bestehender Hautmale oder Hautverletzungen verändert, informieren Sie bitte Ihren Arzt.
- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNF-alpha-Hemmer **Krebsarten** aufgetreten. Unter diesen Krebsarten waren **keine Lymphome**. Wenn Sie COPD haben oder wenn Sie stark rauchen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNF-alpha-Hemmer für Sie geeignet ist.

## Lupusähnliches Syndrom

- In seltenen Fällen kann die Behandlung mit Imraldi ein lupusähnliches Syndrom auslösen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, falls Symptome wie ein anhaltender, nicht erkläbarer Hautausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen oder Müdigkeit auftreten.

## **Kinder und Jugendliche**

- Wenden Sie Imraldi nicht bei Kleinkindern mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis an, die jünger als 2 Jahre sind.
- Verwenden Sie nicht den 40 mg-Fertigpen, wenn andere Dosierungen als 40 mg empfohlen werden.

## **Anwendung von Imraldi zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder Sie beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Imraldi kann zusammen mit Basistherapeutika (wie Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen) und mit Kortikosteroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht steroidhaltiger entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR), verwendet werden.

Sie dürfen Imraldi nicht zusammen mit Arzneimitteln verwenden, die als Wirkstoffe Anakinra oder Abatacept enthalten, da ein erhöhtes Risiko einer schwerwiegenden Infektion besteht. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

- Sie sollten eine geeignete Verhütungsmethode in Erwägung ziehen, um nicht schwanger zu werden, und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Imraldi Injektion verhüten.
- Wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt vor Anwendung dieses Arzneimittels um Rat.
- Imraldi sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies erforderlich ist.
- Laut einer Studie mit Schwangeren bestand bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, kein höheres Risiko für Geburtsfehler als bei Kindern von Müttern mit der gleichen Erkrankung, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden.
- Imraldi kann während der Stillzeit angewendet werden.
- Wenn Sie Imraldi während Ihrer Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, eine Infektion zu bekommen.
- Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Imraldi während der Schwangerschaft angewendet haben, bevor Ihr Säugling eine Impfung bekommt. Weitere Information siehe im Abschnitt zu Impfungen unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Imraldi kann einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Bei der Anwendung von Imraldi kann das Sehvermögen beeinträchtigt sein und es kann das Gefühl auftreten, dass sich der Raum dreht (Vertigo).

### **Imraldi enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,4-ml-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist Imraldi anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Erwachsene mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis oder axialer Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist**

Imraldi Fertigspritze und Fertigpen stehen nur als 40 mg-Dosis zur Verfügung. Es ist daher nicht möglich, Imraldi Fertigspritze und Fertigpen bei Kindern und Jugendlichen anzuwenden, die weniger als eine volle 40 mg-Dosis benötigen. Ist eine andere Dosis erforderlich, sind andere Darreichungsformen, die eine solche Dosierung ermöglichen, anzuwenden.

Imraldi wird unter die Haut gespritzt (subkutane Anwendung). Die übliche Dosis für Erwachsene mit rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild

noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, und für Patienten mit Psoriasis-Arthritis beträgt 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis verabreicht wird.

Während Sie Imraldi bei rheumatoider Arthritis anwenden, wird die Gabe von Methotrexat fortgesetzt. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Imraldi auch alleine angewendet werden.

Falls Sie an rheumatoider Arthritis erkrankt sind und kein Methotrexat begleitend zu Ihrer Behandlung mit Imraldi erhalten, kann Ihr Arzt sich für eine Adalimumab-Gabe von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche entscheiden.

#### Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

*Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 10 kg und unter 30 kg*

Die empfohlene Dosierung von Imraldi beträgt 20 mg jede zweite Woche.

*Kinder ab 2 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr*

Die empfohlene Dosierung von Imraldi beträgt 40 mg jede zweite Woche.

#### Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Enthesitis-assozierter Arthritis

*Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg*

Die empfohlene Dosierung von Imraldi beträgt 20 mg jede zweite Woche.

*Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr*

Die empfohlene Dosierung von Imraldi beträgt 40 mg jede zweite Woche.

#### Erwachsene mit Psoriasis

Die übliche Dosierung für erwachsene Psoriasispatienten ist eine Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis. Sie sollten Imraldi so lange spritzen, wie Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben. Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

#### Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

*Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren und einem Körpergewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg*

Die empfohlene Anfangsdosis von Imraldi beträgt 20 mg, gefolgt von 20 mg eine Woche später. Danach werden üblicherweise 20 mg jede zweite Woche verabreicht.

*Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren und einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr*

Die empfohlene Anfangsdosis von Imraldi beträgt 40 mg, gefolgt von 40 mg eine Woche später. Danach werden üblicherweise 40 mg jede zweite Woche verabreicht.

#### Erwachsene mit Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Die übliche Dosierung für Hidradenitis suppurativa ist eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier 40 mg-Injektionen an einem Tag oder als zwei 40 mg-Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von einer Dosis von 80 mg (als zwei 40 mg-Injektionen an einem Tag) zwei Wochen

später. Nach zwei weiteren Wochen wird die Behandlung mit einer Dosis von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche nach Anweisung Ihres Arztes fortgesetzt. Es wird empfohlen, dass Sie an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwenden.

#### Jugendliche mit Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) zwischen 12 und 17 Jahren und einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr

Die empfohlene Anfangsdosis von Imraldi beträgt 80 mg (als zwei 40 mg-Injektionen an einem Tag). Nach einer Woche werden 40 mg jede zweite Woche verabreicht. Der Patient unzureichend auf die Behandlung mit Imraldi 40 mg jede zweite Woche anspricht, kann der Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

Es wird empfohlen, dass der Patient an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwendet.

#### Erwachsene mit Morbus Crohn

Die übliche Dosierung für Morbus Crohn ist zu Beginn 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), zwei Wochen später 40 mg und danach 40 mg alle zwei Wochen. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann Ihnen Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier 40 mg-Injektionen an einem Tag oder von zwei 40 mg-Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später und danach 40 mg jede zweite Woche. Wenn die Wirkung dieser Dosis nicht ausreichend ist, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

#### Kinder und Jugendliche mit Morbus Crohn

##### *Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren und einem Körpergewicht unter 40 kg*

Die übliche Dosierung beträgt zu Beginn 40 mg, gefolgt von 20 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) verschreiben, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede Woche erhöhen.

##### *Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren und einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr:*

Die übliche Dosierung beträgt zu Beginn 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt des Kindes eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier 40 mg-Injektionen an einem Tag oder von zwei 40 mg-Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche. Wenn die Wirkung dieser Dosis nicht ausreichend ist, kann der Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche erhöhen oder 80 mg jede zweite Woche.

#### Erwachsene mit Colitis ulcerosa

Die übliche Dosis von Imraldi beträgt für Erwachsene mit Colitis ulcerosa zu Beginn 160 mg (als vier 40 mg-Injektionen an einem Tag oder von zwei 40 mg-Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später und danach 40 mg jede zweite Woche. Wenn die Wirkung dieser Dosis nicht ausreichend ist, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.

## Kinder und Jugendliche mit Colitis ulcerosa

### *Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg*

Die übliche Dosierung von Imraldi beträgt zu Beginn 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg (als eine Injektion von 40 mg) zwei Wochen später. Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche.

Patienten, die 18 Jahre alt werden, während sie jede zweite Woche 40 mg erhalten, sollten die verschriebene Dosis weiterhin spritzen.

### *Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr*

Die übliche Dosierung von Imraldi beträgt zu Beginn 160 mg (als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später. Danach beträgt die übliche Dosierung 80 mg jede zweite Woche.

Patienten, die 18 Jahre alt werden, während sie jede zweite Woche 80 mg erhalten, sollten die verschriebene Dosis weiterhin spritzen.

## Erwachsene mit nicht infektiöser Uveitis

Die übliche Dosierung für Erwachsene mit nicht infektiöser Uveitis beträgt 80 mg (als zwei Injektionen an einem Tag) als Anfangsdosis, gefolgt von 40 mg eine Woche später und danach 40 mg alle zwei Wochen. Sie sollten Imraldi so lange anwenden, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.

Bei nicht infektiöser Uveitis können Kortikosteroide oder andere Arzneimittel, die das körpereigene Abwehrsystem beeinflussen, während der Behandlung mit Imraldi weiter genommen werden. Imraldi kann auch alleine angewendet werden.

## Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit chronischer nicht infektiöser Uveitis

### *Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht unter 30 kg*

Die übliche Dosierung von Imraldi beträgt 20 mg alle 2 Wochen gemeinsam mit Methotrexat.

Der Arzt Ihres Kindes kann auch eine Anfangsdosis von 40 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden kann.

### *Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr*

Die übliche Dosierung von Imraldi beträgt 40 mg alle 2 Wochen gemeinsam mit Methotrexat.

Ihr Arzt kann auch eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden kann.

## **Art der Anwendung**

Imraldi wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion). Hinweise zur Anwendung siehe Abschnitt 7.

## **Wenn Sie eine größere Menge von Imraldi angewendet haben, als Sie sollten**

Falls Sie Imraldi versehentlich häufiger gespritzt haben, als Sie sollten, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker und erläutern Sie ihm, dass Sie mehr als erforderlich gespritzt haben. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

### **Wenn Sie die Anwendung von Imraldi vergessen haben**

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Imraldi-Dosis spritzen, sobald Ihnen dies auffällt. Spritzen Sie Ihre darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

### **Wenn Sie die Anwendung von Imraldi abbrechen**

Die Entscheidung, die Anwendung von Imraldi abzubrechen, müssen Sie mit Ihrem Arzt besprechen. Die Anzeichen Ihrer Erkrankung können nach Abbruch der Behandlung zurückkehren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Einige können jedoch auch schwerwiegend sein und müssen behandelt werden. Nebenwirkungen können bis vier Monate nach der letzten Injektion von Imraldi oder noch später auftreten.

**Nehmen Sie unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch**, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Starker Hautausschlag, Nesselsucht oder andere Anzeichen einer allergischen Reaktion;
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen;
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken;
- Kurzatmigkeit bei Belastung oder im Liegen oder Schwellung der Füße.

**Benachrichtigen Sie so bald wie möglich Ihren Arzt**, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnpaole, Brennen beim Wasserlassen;
- Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit;
- Husten;
- Kribbeln;
- Taubheit;
- Doppelsehen;
- Schwäche in Armen oder Beinen;
- Eine Beule oder offene Stellen, die nicht abheilen;
- Anzeichen und Krankheitserscheinungen, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe.

Die oben beschriebenen Anzeichen können ein Hinweis sein auf die nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen, die mit Adalimumab beobachtet wurden:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz);
- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung);
- Kopfschmerzen;

- Bauchschmerzen;
- Übelkeit und Erbrechen;
- Hauthausschlag;
- Schmerzen in Muskeln.

**Häufig** (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Schweren Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe);
- Darminfektionen (einschließlich Magen-Darm-Grippe);
- Infektionen der Haut (einschließlich Entzündung des Unterhautzellgewebes und Gürtelrose);
- Infektionen des Ohres;
- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahnhinfektionen und Fieberbläschen);
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane;
- Harnwegsinfektion;
- Pilzinfektionen;
- Gelenkinfektionen;
- Gutartige Tumoren;
- Hautkrebs;
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie);
- Flüssigkeitsverlust (Dehydratation);
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression);
- Angstgefühl;
- Schlafstörungen;
- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl);
- Migräne;
- Symptome einer Nervenwurzelkompression (Hexenschuss, einschließlich Rückenschmerzen und Beinschmerzen);
- Sehstörungen;
- Augenentzündung;
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges;
- Vertigo (Drehnschwindel);
- Herzrasen;
- Hoher Blutdruck;
- Hitzegefühl;
- Hämatom (Bluterguss);
- Husten;
- Asthma;
- Kurzatmigkeit;
- Magen-Darm-Blutungen;
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen);
- Saures Aufstoßen;
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockener Augen und trockenem Mund);
- Juckreiz;
- Juckender Hauthausschlag;
- Blaue Flecken;
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme);
- Brüchige Finger- und Fußnägel;
- Vermehrtes Schwitzen;
- Haarausfall;
- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Schuppenflechte (Psoriasis);
- Muskelkrämpfe;
- Blut im Urin;
- Nierenprobleme;
- Schmerzen im Brustraum;

- Ödeme (Wasseransammlungen im Körper, die zu einem Anschwellen der betroffenen Gewebe führen);
- Fieber;
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken;
- Verzögerte Wundheilung.

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen):

- Tuberkulose und andere Infektionen, die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist (opportunistische Infektionen);
- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung);
- Augeninfektionen;
- Bakterielle Infektionen;
- Entzündung und Infektion des Dickdarms (Divertikulitis);
- Krebserkrankungen, einschließlich Krebs, der das Lymphsystem betrifft (Lymphom) und Melanom (schwarzer Hautkrebs);
- Immunstörungen, welche die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten als so genannte Sarkoidose vor);
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße);
- Zittern (Tremor);
- Neuropathie (Nervenschäden);
- Schlaganfall;
- Hörverlust, Ohrensausen;
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge;
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können;
- Herzinfarkt (Myokardinfarkt);
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnung in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes;
- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung);
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie);
- Nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit in der Umgebung der Lunge (Pleuraerguss);
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht;
- Schluckstörungen;
- Gesichtsschwellung;
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine;
- Fettleber (Einlagerung von Fett in den Leberzellen);
- Nächtliches Schwitzen;
- Narbenbildung;
- Abnormaler Muskelabbau;
- Systemischer Lupus erythematoses (einschließlich Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen);
- Schlafstörungen;
- Impotenz;
- Entzündungen.

**Selten** (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen):

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft);
- Schwere allergische Reaktionen mit Schock;
- Multiple Sklerose;
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Sehnervs des Auges und Guillain-Barré-Syndrom, eine Erkrankung, die zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann);
- Herzstillstand;

- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge);
- Darmwanddurchbruch;
- Hepatitis;
- Erneuter Ausbruch von Hepatitis B;
- Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Abwehrsystem ausgelöst wird (Autoimmunhepatitis);
- Entzündung der Blutgefäße der Haut (kutane Vaskulitis);
- Stevens-Johnson-Syndrom (frühe Anzeichen sind Unwohlsein, Fieber, Kopfschmerzen und Hautausschlag);
- Gesichtsschwellung in Verbindung mit allergischen Reaktionen;
- Entzündlicher Hautausschlag (Erythema multiforme);
- Lupusähnliches Syndrom
- Angioödem (lokalisierte Schwellung der Haut);
- Lichenoide Hautreaktion (juckender, rötlicher bis violetter Hautausschlag).

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Hepatospleniales T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist);
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs);
- Kaposi-Sarkom, eine seltene Krebserkrankung, die mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 assoziiert ist. Das Kaposi-Sarkom tritt am häufigsten in Form von violetten Hautläsionen auf;
- Leberversagen;
- Verschlechterung einer sogenannten Dermatomyositis (tritt als Hautausschlag in Verbindung mit Muskelschwäche in Erscheinung);
- Gewichtszunahme (bei den meisten Patienten war die Gewichtszunahme gering).

Mit Adalimumab wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Anzeichen haben und nur durch Bluttests erkannt werden können.

Dazu gehören:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen;
- Erhöhte Blutfettwerte;
- Erhöhte Werte für Leberenzyme.

**Häufig** (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen;
- Erhöhte Harnsäurewerte;
- Abnormale Blutwerte für Natrium;
- Niedrige Blutwerte für Kalzium;
- Niedrige Blutwerte für Phosphat;
- Hohe Blutzuckerwerte;
- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase;
- Nachweis von Autoantikörpern im Blut;
- Hypokaliämie (Kaliummangel im Blut).

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen):

- Erhöhte Bilirubin-Konzentration im Blut (Leberwerte).

**Selten** (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Imraldi aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett des Umkartons nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternative Lagerung:

Wenn erforderlich (zum Beispiel, wenn Sie verreisen), darf ein einzelner Imraldi-Fertigpen auch bis zu 31 Tage lang bei Raumtemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25 °C und vor Licht geschützt). Sobald der Pen erst einmal aus dem Kühlschrank genommen wurde, um ihn bei Raumtemperatur zu lagern, müssen Sie ihn innerhalb dieser 31 Tage verbrauchen oder wegwerfen, auch wenn Sie ihn in den Kühlschrank zurücklegen.

Sie sollten sich das Datum notieren, an dem Sie den Fertigpen das erste Mal aus dem Kühlschrank nehmen. Auch sollten Sie sich das Datum notieren, zu dem Sie den Fertigpen wegwerfen müssen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Imraldi enthält**

- Der Wirkstoff ist Adalimumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriummonohydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O, Bernsteinsäure, Bernsteinsäure-Dinatriumsalz, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Mannitol, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Imraldi aussieht und Inhalt der Packung**

Imraldi 40 mg Injektionslösung im Fertigpen wird als 0,4 ml klare bis opaleszierende und farblose bis blassbraune Lösung geliefert.

Imraldi steht in Packungen mit 1, 2, 4 oder 6 Fertigpen(s) mit eingebauter Fertigspritze (Glasart I) mit Edelstahlnadel, starrem Nadelschutz und Gummikolben für eine patientengerechte Anwendung zur Verfügung, und 2, 2, 4 bzw. 6 Alkoholtupfer sind in den jeweiligen Packungen enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

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

**Hersteller**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Nederlande

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

Falls Sie weitere Informationen über dieses Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 2 2191218

**България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 35929621200

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 255 706 200

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf.: + 45 77 41 57 57

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 618 9551

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 302108771500

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: +34 91 310 7110

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 5 259 6176

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +32 2 2191218

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 899 9880

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 35621337008

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 20 542 2000

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 23 40 01 00

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 1 484 46 13

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 351 51 00

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o.  
Tel: + 385 (0)1 6646 563

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 463 7799

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 02 584 99 010

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 76 57 15

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 68 688 158

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 21 318 8450

**România**

Ewopharma Romania SRL  
Tel: + 40212601344

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 1 511 02 90

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 2 323 340 08

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 207 401 200

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 8 594 113 60

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

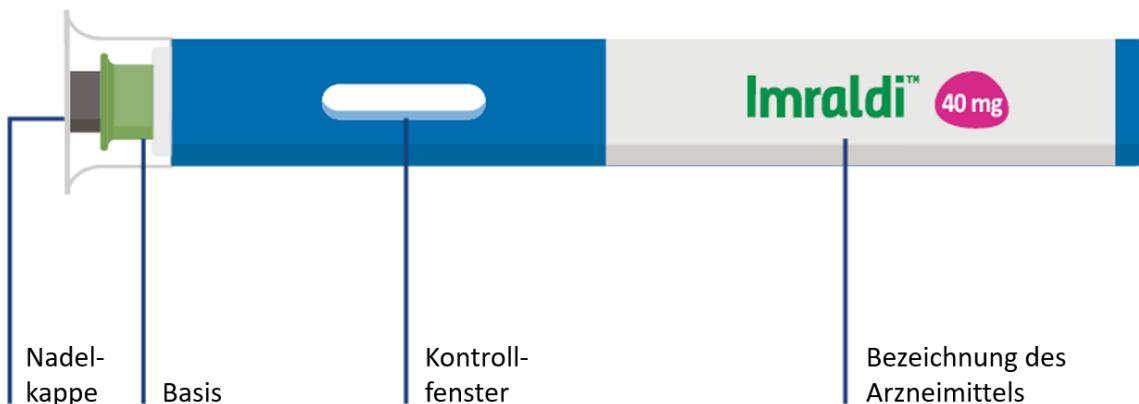
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar <http://www.ema.europa.eu/>.

## 7. Hinweise zur Anwendung

Befolgen Sie diese Hinweise sorgfältig. Dann werden Sie die Injektionen schon bald zügig und sicher durchführen können.

- Lassen Sie sich von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal zeigen, wie der Fertigen angewendet wird, bevor Sie selbst mit den Injektionen beginnen. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal sollten darauf achten, dass Sie den Pen korrekt anwenden können.

### Ihr Einzeldosis-Fertigpen



#### Auf dem Fertigpen befindet sich kein Knopf.

Die Nadel ist unter der grünen Basis verborgen. Wenn Sie den Fertigpen fest nach unten auf Ihre Haut drücken, beginnt die Injektion automatisch.

### Handhabung Ihres Fertigpens

#### Aufbewahrung des Pens

- Lagern Sie den Pen im Kühlschrank, frieren Sie ihn aber nicht ein.
- Bewahren Sie den Pen im Umschlag vor Licht geschützt auf.
- Bewahren Sie den Pen für Kinder unzugänglich auf.

#### Entsorgung des Pens

- Verwenden Sie jeden Pen nur ein einziges Mal. Verwenden Sie einen Pen auf keinen Fall ein weiteres Mal.
- Entsorgen Sie den gebrauchten Pen in einem Abwurfbehälter nach Anweisung Ihres Arztes, des medizinischen Fachpersonals oder Ihres Apothekers.

#### Achtung!

- Wenn Ihnen der Pen mit noch AUFGESETZTER Kappe hinunterfällt, können Sie ihn weiterhin verwenden.  
Wenn Ihnen der Pen mit bereits ABGEZOGENER Kappe hinunterfällt, dürfen Sie ihn nicht mehr verwenden. Die Nadel könnte dann verschmutzt oder beschädigt sein.
- Verwenden Sie keinen beschädigten Pen.

## Auswahl und Behandlung der Injektionsstelle

- Wählen Sie die Injektionsstelle in einem Areal mit Unterhautfettgewebe aus:  
Solche Areale, z. B. im Bauchbereich, sind als Injektionsstellen grundsätzlich am besten geeignet. Areale mit Unterhautfettgewebe sind für ein korrektes Einführen der Nadel besonders gut geeignet.
- Wählen Sie für jede neue Injektion eine andere Injektionsstelle:  
Um Entzündungen und Blutergüsse vorzubeugen, wählen Sie bitte ein Areal aus, an dem schon länger keine Injektion mehr durchgeführt wurde.

## Wie wird die Injektion mit dem Fertigpen vorgenommen?

### 1. Bereitlegen der benötigten Gegenstände



Legen Sie den Fertigpen und die Alkoholtupfer auf einer sauberen, trockenen Arbeitsfläche bereit.

- Vergessen Sie nicht, sich die Hände zu waschen!
- Ziehen Sie die Kappe noch nicht ab!

### 2. 15–30 Minuten warten



Warten Sie 15–30 Minuten, damit der Fertigpen Raumtemperatur erreichen kann. Dann ist die Injektion weniger schmerhaft.

- Ziehen Sie die Kappe noch nicht ab!

### 3. Kontrolle des Arzneimittels und des Verfalldatums

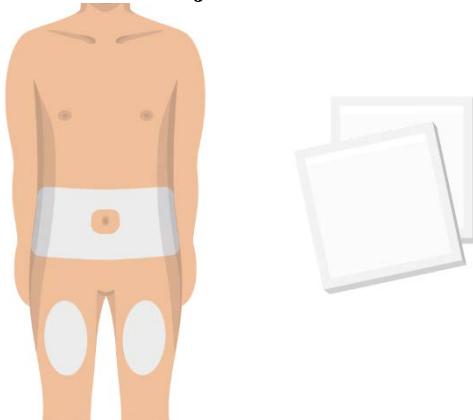


Vergewissern Sie sich stets, dass Ihr Arzneimittel klar bis opaleszierend, farblos bis blassbraun, frei von Schwebeteilchen und noch nicht abgelaufen ist. Wenn Ihr Arzneimittel nicht klar bis opaleszierend, nicht farblos bis blassbraun, nicht frei von Schwebeteilchen oder bereits abgelaufen ist, dürfen Sie es nicht verwenden.

Eventuell sind eine oder mehrere Luftblasen sichtbar. Das ist in Ordnung. Es besteht keine Veranlassung, diese zu entfernen.

- Ziehen Sie die Kappe noch nicht ab!

#### 4. Auswahl der Injektionsstelle und Reinigen der Haut

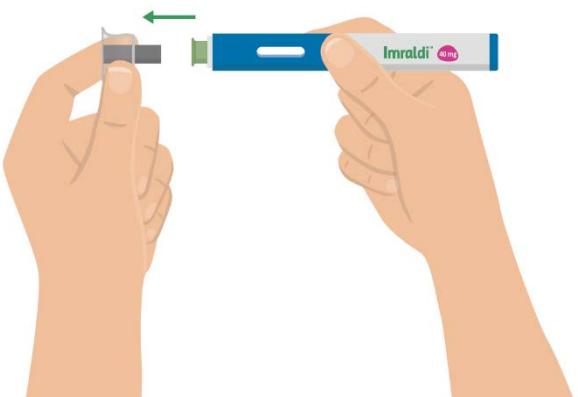


Wählen Sie in einem geeigneten Körperareal eine Injektionsstelle aus. Am besten geeignet sind die Bauchdecke (außer dem Bereich um den Bauchnabel) und die Oberschenkel.

Reinigen Sie die gewählte Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer. Berühren Sie diesen Bereich danach nicht mehr, bevor Sie die Injektion durchführen.

- Vermeiden Sie Hautstellen, die Entzündungszeichen, Blutergüsse, Narben, Abschuppungen oder rote Flecken aufweisen.

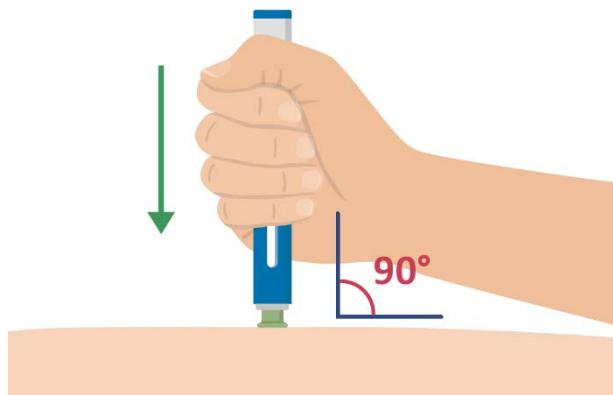
#### 5. Abziehen der durchsichtigen Nadelkappe



Ziehen Sie die durchsichtige Nadelkappe mit Metall in der Mitte vorsichtig vom Pen ab. Wenn ein paar Tropfen Flüssigkeit aus der Nadel austreten, ist das ganz normal.

Wenn Sie die Nadelkappe abziehen, bevor Sie für die Injektion bereit sind, **dürfen Sie die Nadelkappe auf keinen Fall wieder auf die Nadel aufsetzen**. Denn dadurch könnte die Nadel verbogen oder beschädigt werden. Außerdem könnten Sie sich dabei versehentlich stechen, oder es könnte zum Auslaufen von Arzneimittel kommen.

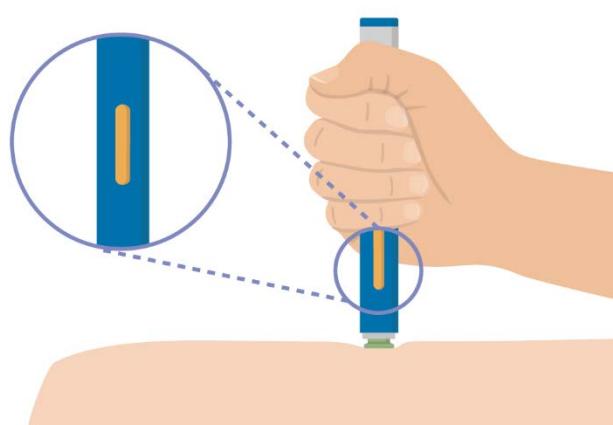
## 6. Aufsetzen der grünen Basis, Niederdrücken und Festhalten des Pens



Setzen Sie den Pen mit der grünen Basis senkrecht (in einem Winkel von 90 Grad) auf die gewählte Hautstelle auf und drücken Sie den gesamten Pen dann fest nach unten, um die Injektion zu starten.

- Wenn Sie nach unten drücken, beginnt die Injektion. Achten Sie auf ein erstes Klickgeräusch.

## 7. Pen weiter festhalten



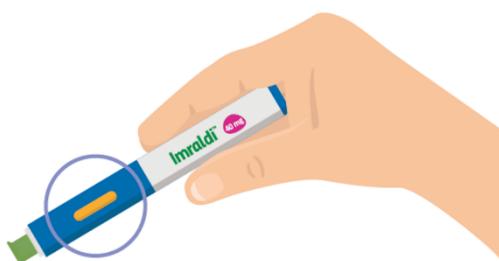
Halten Sie den Pen so lange gegen die Haut gedrückt, bis der gelbe Indikator das Kontrollfenster ganz ausfüllt und sich nicht mehr bewegt.

- Einige Sekunden später müssten Sie ein zweites Klickgeräusch hören.

## 8. Kontrolle des Abschlusses der Injektion und Entsorgen des Pens

**Sie haben Ihre Dosis erhalten, wenn...**

- ✓ das „gesamte“ Fenster gelb ist
- ✓ kein Arzneimittel ausgelaufen ist  
(ein kleiner Tropfen macht nichts)



Überzeugen Sie sich nach der Injektion von Imraldi davon, dass das gesamte Kontrollfenster gelb ist. Entsorgen Sie den gebrauchten Pen in einem Abwurfbehälter wie von Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker angewiesen.

- Sind Sie sich nicht sicher, ob Sie Ihre Dosis (ganz) erhalten haben? Dann wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker.