

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

SOLYMBIC 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze.  
SOLYMBIC 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze.  
SOLYMBIC 40 mg Injektionslösung im Fertigpen.

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

### SOLYMBIC 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Einzeldosis-Fertigspritze enthält 20 mg Adalimumab in 0,4 ml (50 mg/ml) Lösung.

### SOLYMBIC 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Einzeldosis-Fertigspritze enthält 40 mg Adalimumab in 0,8 ml (50 mg/ml) Lösung.

### SOLYMBIC 40 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Einzeldosis-Fertigpen enthält 40 mg Adalimumab in 0,8 ml (50 mg/ml) Lösung.

Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

SOLYMBIC 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
SOLYMBIC 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Injektionslösung.

SOLYMBIC 40 mg Injektionslösung im Fertigpen (SureClick)  
Injektionslösung.

Klare und farblose bis leicht gelbliche Lösung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

#### Rheumatoide Arthritis

SOLYMBIC 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.

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

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

### Juvenile idiopathische Arthritis

#### *Enthesitis-assoziierte Arthritis*

SOLYMBIC 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)*

SOLYMBIC 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*

SOLYMBIC 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 angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt.

### Psoriasis-Arthritis

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

SOLYMBIC 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

SOLYMBIC 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)

SOLYMBIC ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Hidradenitis suppurativa (HS) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen.

### Morbus Crohn

SOLYMBIC 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

SOLYMBIC 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, einem Glukokortikoid und einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

#### Colitis ulcerosa

SOLYMBIC 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.

#### Uveitis

SOLYMBIC 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.

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

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

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

Während der Behandlung mit SOLYMBIC 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 SOLYMBIC 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird. Die Anwendung von Methotrexat sollte während der Behandlung mit SOLYMBIC fortgesetzt werden.

Die Gabe von Glukokortikoiden, Salizylaten, nicht steroidal Antiphlogistika oder Analgetika kann während der Behandlung mit SOLYMBIC fortgesetzt werden. Bezüglich der Kombination mit anderen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika als Methotrexat siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Einige der Patienten, die mit einer Monotherapie behandelt werden und nur unzureichend auf die Therapie ansprechen, könnten von einer Dosiserhöhung auf 40 mg Adalimumab wöchentlich profitieren.

Die verfügbaren Adalimumab-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.

Nach einer Unterbrechung von 70 Tagen oder länger, sollte die Wiederaufnahme der SOLYMBIC-Therapie zu der gleichen Größenordnung des klinischen Ansprechens und einem ähnlichen Sicherheitsprofil wie vor der Dosisunterbrechung führen.

### *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 SOLYMBIC 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird.

Für alle oben genannten Indikationen weisen die verfügbaren Daten 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 sorgfältig überdacht werden.

### *Psoriasis*

Die empfohlene Dosierung von SOLYMBIC 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 mit einem unzureichenden Ansprechen eine Erhöhung der Dosierungshäufigkeit auf 40 mg wöchentlich von Nutzen sein. Bei Patienten, die auch nach Erhöhung der Dosierungshäufigkeit unzureichend ansprechen, sollten Nutzen und Risiko einer fortgesetzten wöchentlichen Behandlung sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 5.1). Wird mit einer höheren Dosierungshäufigkeit ein ausreichendes Ansprechen erreicht, kann die Dosis anschließend auf 40 mg jede zweite Woche reduziert werden.

### *Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)*

Die empfohlene Dosis von SOLYMBIC 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 wöchentlich fortgesetzt. Falls notwendig, kann eine Antibiotikatherapie während der Behandlung mit SOLYMBIC weitergeführt werden. Es wird empfohlen, dass die Patienten während der Behandlung mit SOLYMBIC 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 eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein, kann wieder mit einer Behandlung mit 40 mg SOLYMBIC wöchentlich begonnen werden (siehe Abschnitt 5.1).

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

### *Morbus Crohn*

Die empfohlene Induktionsdosis für SOLYMBIC 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 (Dosis kann als vier Injektionen innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden) und 80 mg in Woche 2 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 SOLYMBIC abgesetzt wurde, kann SOLYMBIC 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 ein Wirkverlust auftritt, können von einer Verkürzung des Dosierungsintervalls auf 40 mg SOLYMBIC pro 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 SOLYMBIC beträgt bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa 160 mg in Woche 0 (die Dosis kann als vier Injektionen innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden) und 80 mg in Woche 2. 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 denen ein Wirkverlust auftritt, können von einer Erhöhung der Dosierungshäufigkeit auf 40 mg SOLYMBIC pro Woche profitieren.

Ein klinisches Ansprechen wird gewöhnlich innerhalb von 2 bis 8 Behandlungswochen erreicht. Bei Patienten, die in dieser Zeit nicht ansprechen, sollte die Behandlung mit SOLYMBIC nicht fortgesetzt werden.

### *Uveitis*

Die empfohlene Dosierung von SOLYMBIC 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 Adalimumab als Monotherapie vor. Die Behandlung mit SOLYMBIC 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 SOLYMBIC ausgeschlichen werden.

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

### 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

SOLYMBIC ist ausschließlich als 20 mg und 40 mg Fertigspritze und als 40 mg Fertigpen erhältlich. Es ist nicht möglich, Kinder und Jugendliche mit SOLYMBIC zu behandeln, die weniger als eine volle 20 mg- bzw. 40 mg-Dosis benötigen. Sollte eine alternative Dosis benötigt werden, sollten andere Adalimumab-Arzneimittel angewendet werden, die eine solche Option erlauben.

#### *Enthesitis-assoziierte Arthritis*

Die empfohlene Dosis von SOLYMBIC beträgt für Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis im Alter von 6 Jahren und älter 24 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche bis zu einer maximalen Einzeldosis von 40 mg Adalimumab, die alle zwei Wochen subkutan injiziert wird. Das Injektionsvolumen wird auf Basis der Körpergröße und des Körpergewichts des Patienten ausgewählt (Tabelle 1).

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

**Tabelle 1: SOLYMBIC-Dosierung für die Enthesitis-assoziierte Arthritis in Milligramm (mg) nach Patientengröße und -gewicht**

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

\* Die maximale Einzeldosis beträgt 40 mg (0,8 ml).

- Nicht zutreffend. SOLYMBIC ist ausschließlich als 20 mg and 40 mg Fertigspritze und 40 mg Fertigpen erhältlich.

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

Die empfohlene SOLYMBIC-Dosis ist 0,8 mg pro Kilogramm (kg) Körpergewicht (bis zu einer Maximaldosis von 40 mg), die für die ersten zwei Dosen wöchentlich und danach alle zwei Wochen subkutan verabreicht wird. 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 SOLYMBIC 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.

Patienten, die älter als 4 Jahre sind aber ein Körpergewicht von weniger als 23 kg oder zwischen 29 und 46 kg haben, können mit diesem Arzneimittel nicht behandelt werden. Für diese Indikation gibt es bei Kindern, die jünger als 4 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Adalimumab.

Die anzuwendende Dosis wird nach dem Gewicht des Patienten ausgewählt (Tabelle 2).

**Tabelle 2: SOLYMBIC-Dosierung in Milligramm (mg) nach Gewicht von Patienten mit pädiatrischer Psoriasis**

Körpergewicht (kg)	Dosis bei pädiatrischer Psoriasis
13–16	-
17–22	-
23–28	20 mg
29–34	-
35–40	-
41–46	-
47+	40 mg

- Nicht zutreffend. SOLYMBIC ist ausschließlich als 20 mg and 40 mg Fertigspritze und 40 mg Fertigpen erhältlich.

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

##### *Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen < 40 kg:*

Die empfohlene SOLYMBIC-Induktionsdosis für Kinder und Jugendliche mit schwerem Morbus Crohn beträgt 40 mg in Woche 0, gefolgt von 20 mg in Woche 2. Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann die Dosis von 80 mg in Woche 0 (Dosis kann als zwei Injektionen innerhalb eines Tages verabreicht werden), 40 mg in Woche 2 angewendet werden, allerdings sollte beachtet werden, dass dies das Risiko für unerwünschte Ereignisse während der Therapieeinleitung erhöhen kann.

Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 20 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche. Einige Patienten, die nur unzureichend ansprechen, können von einer Erhöhung der Dosierungshäufigkeit auf 20 mg SOLYMBIC jede Woche profitieren.

##### *Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen ≥ 40 kg:*

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

Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche. Einige Patienten, die nur unzureichend ansprechen, können von einer Erhöhung der Dosierungshäufigkeit auf 40 mg SOLYMBIC jede Woche profitieren.

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



In dieser Indikation findet sich bei Kindern, die jünger als 6 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Adalimumab.

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren wurden für die Indikation Hidradenitis suppurativa noch nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor. In dieser Indikation findet sich bei Kindern, die jünger als 12 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Adalimumab.

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren wurden noch nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor. In dieser Indikation findet sich bei Kindern, die jünger als 4 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Adalimumab.

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

Bei Kindern findet sich in den Indikationen ankylosierende Spondylitis und Psoriasis-Arthritis keine relevante Anwendung von Adalimumab.

#### *Uveitis bei Kindern und Jugendlichen*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren wurden noch nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

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

Um eine volle Dosis von 20 mg bzw. 40 mg anzuwenden, stehen Patienten ein 40 mg Pen und 20 mg und 40 mg Fertigspritzen 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**

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen der Handelsname und die Chargennummer des verabreichten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### Infektionen

Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, sind für schwerwiegende 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 SOLYMBIC engmaschig überwacht werden. Da die Elimination von Adalimumab bis zu vier Monate dauern kann, sollte die Überwachung über diesen Zeitraum fortgesetzt werden.

Eine Behandlung mit SOLYMBIC 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 SOLYMBIC sorgfältig überdacht werden (siehe *Andere opportunistische Infektionen*).

Patienten, bei denen sich unter Behandlung mit SOLYMBIC 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 SOLYMBIC so lange abgesetzt werden und eine geeignete antibakterielle oder antimykotische Therapie eingeleitet werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten rezidivierenden Infektionen sowie mit Grunderkrankungen und Begleitmedikationen, die das Entstehen von Infektionen begünstigen, darunter auch die medikamentöse Behandlung mit Immunsuppressiva, sollte die Anwendung von SOLYMBIC durch den behandelnden Arzt mit Vorsicht abgewogen werden.

### *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 Tuberkuloseerkrankungen, bei Patienten, die Adalimumab erhielten. Die Berichte umfassten pulmonale und extrapulmonale (d. h. disseminierte) Tuberkulosefälle.

Vor Beginn der Behandlung mit SOLYMBIC 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 Tuberkuloseerkrankung, mögliche frühere Kontakte zu Personen mit aktiver Tuberkulose und eine frühere bzw. derzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva abklären. Geeignete Screeningtests (d. h. Tuberkulinhauttest 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 Tuberkulinhauttests, insbesondere bei schwer erkrankten oder immunsupprimierten Patienten, erinnert.

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

In allen nachstehend beschriebenen Situationen sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer 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 SOLYMBIC eine geeignete Tuberkuloseprophylaxe entsprechend den nationalen Empfehlungen begonnen werden.

Eine Tuberkuloseprophylaxe vor Beginn der Behandlung mit SOLYMBIC sollte ebenfalls bei Patienten erwogen werden, bei denen trotz negativem Tuberkulosestest 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 Tuberkuloseaktivierung 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 SOLYMBIC 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 SOLYMBIC 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 SOLYMBIC 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 SOLYMBIC 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 SOLYMBIC 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 SOLYMBIC 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, SOLYMBIC 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 SOLYMBIC-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 SOLYMBIC sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

### Getrockneter Naturkautschuk

Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze oder des Fertigpens ist aus getrocknetem Naturkautschuk (einem Latexderivat) hergestellt, welcher allergische Reaktionen hervorrufen kann.

### 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 mit Adalimumab 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.

Bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis 22 Jahre), die mit TNF-Antagonisten (einschließlich Adalimumab in der Phase nach der Markteinführung) behandelt wurden (Therapieeinleitung  $\leq$  18 Jahre), wurden maligne Erkrankungen, von denen einige tödlich waren, 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. Bei Kindern und Jugendlichen kann unter der Behandlung mit TNF-Antagonisten ein Risiko für die Entwicklung maligner Erkrankungen 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 SOLYMBIC in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin sollte sorgfältig geprüft werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten, die mit SOLYMBIC 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 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 SOLYMBIC 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 SOLYMBIC 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 Vorgeschichte 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 SOLYMBIC-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 SOLYMBIC-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 vor Therapiebeginn mit SOLYMBIC alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den gegenwärtigen Richtlinien auf den aktuellen Stand zu bringen.

Patienten können gleichzeitig zur SOLYMBIC-Therapie Impfungen erhalten, mit Ausnahme von Lebendimpfstoffen. Es wird empfohlen, Säuglinge, die *in utero* SOLYMBIC ausgesetzt waren, nicht vor Ablauf von 5 Monaten nach der letzten Gabe von SOLYMBIC bei der Mutter während der Schwangerschaft mit Lebendimpfstoffen zu impfen.

#### 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. SOLYMBIC sollte bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I/II) mit Vorsicht eingesetzt werden. SOLYMBIC darf nicht bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit SOLYMBIC muss bei Patienten, die neue oder sich verschlechternde Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz entwickeln, abgesetzt werden.

#### Autoimmunprozesse

Die Behandlung mit SOLYMBIC kann zur Bildung von Autoantikörpern führen. Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit SOLYMBIC auf die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen ist nicht bekannt. Entwickelt ein Patient nach der Behandlung mit SOLYMBIC Symptome, die auf ein lupusähnliches Syndrom hindeuten und wird positiv auf Antikörper gegen doppelsträngige DNA getestet, darf die Behandlung mit SOLYMBIC 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, während 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 SOLYMBIC und Anakinra nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von SOLYMBIC mit anderen biologischen DMARDs (z. B. Anakinra und Abatacept) oder anderen TNF-Antagonisten wird aufgrund des möglichen erhöhten Infektionsrisikos, einschließlich schwerwiegender Infektionen 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 SOLYMBIC 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.

#### 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 SOLYMBIC und Anakinra wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 „Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten“).

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

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter wird nachdrücklich empfohlen, zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden und diese für mindestens fünf Monate nach der letzten Gabe von SOLYMBIC fortzuführen.

##### Schwangerschaft

Es liegen begrenzte klinische Daten zur Anwendung von Adalimumab bei schwangeren Frauen vor.

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. Die Gabe von SOLYMBIC während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

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 an Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, ist für 5 Monate nach der letzten Gabe von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Adalimumab in die Muttermilch übergeht oder nach Aufnahme mit der Nahrung systemisch resorbiert wird.

Da humane Immunglobuline jedoch in die Muttermilch übergehen, dürfen Frauen nach der letzten Gabe von SOLYMBIC mindestens fünf Monate lang nicht stillen.

##### 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**

SOLYMBIC kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Es können nach Verabreichung von SOLYMBIC 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 langfristig bestehender rheumatoider Arthritis, mit juveniler idiopathischer Arthritis (polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Enthesitis-assoziiierter 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 und 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, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen), Kopfschmerzen und muskuloskelettale Schmerzen.

Es wurden für Adalimumab schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. TNF-Antagonisten, wie z. B. SOLYMBIC, 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

##### *Unerwünschte Ereignisse bei Kindern und Jugendlichen*

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 der untenstehenden Tabelle 3 nach Systemorganklasse und Häufigkeit dargestellt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ) 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“ darauf hin, ob in anderen Abschnitten (4.3, 4.4 und 4.8) weitere Informationen zu finden sind.

**Tabelle 3: Unerwünschte Wirkungen**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</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 unspezifische Neubildungen (einschließlich 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>
	Nicht bekannt	hepatosplenaes T-Zell-Lymphom <sup>1)</sup> , Merkelzellkarzinom (neuroendokrines Karzinom der Haut) <sup>1)</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	Sehr häufig	Leukopenie (einschließlich Neutropenie und Agranulozytose), Anämie
	Häufig	Leukozytose, Thrombozytopenie
	Gelegentlich	idiopathische thrombozytopenische Purpura
	Selten	Panzytopenie

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
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	Doppeltsehen
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Taubheit, Tinnitus
Herzerkrankungen*	Häufig	Tachykardie
	Gelegentlich	Myokardinfarkt <sup>1)</sup> , Arrhythmie, dekompensierte Herzinsuffizienz
	Selten	Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	Häufig	Blutdruckerhöhung, Flush, Hämatome
	Gelegentlich	Aortenaneurysma, arterieller Gefäßverschluss, Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und	Häufig	Asthma, Dyspnoe, Husten

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Mediastinum*	Gelegentlich	Lungenembolie <sup>1)</sup> , interstitielle Lungenerkrankung, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Pneumonitis, Pleuraerguss <sup>1)</sup>
	Selten	Lungenfibrose <sup>1)</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	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 Unterhautzellgewebes	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), Onychoclasia (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>
	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 erythematosus
	Selten	lupusähnliches Syndrom <sup>1)</sup>

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
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
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

#### 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, Hämorrhagien, 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, Kokzidioidomykose, Pneumocystis-Infektion, 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-assoziiierter 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 einer klinischen Studie mit Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn keine malignen Erkrankungen beobachtet. In einer Adalimumab-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 der kontrollierten Phasen der pivotalen klinischen Studien an Erwachsenen mit Adalimumab, die mindestens zwölf Wochen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis, Hidradenitis suppurativa, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und 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 Adalimumab 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 gemeldete Rate 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 gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepato-splenenalen 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  $\geq 3 \times \text{ULN}$  (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  $\geq 3 \times \text{ULN}$  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  $\geq 3 \times \text{ULN}$  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  $\geq 3 \times \text{ULN}$  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 körperlengewichtsadaptierten remissionserhaltenden Therapien nach erfolgter körperlengewichtsadaptierter Induktionstherapie über 52 Behandlungswochen untersucht. Es ergaben sich Erhöhungen der ALT-Werte  $\geq 3 \times \text{ULN}$  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 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 den klinischen Studien aller Indikationen waren Patienten mit erhöhter ALT asymptomatisch, und in den meisten Fällen waren die Erhöhungen vorübergehend und gingen bei fortgesetzter Behandlung zurück. Jedoch gab es nach der Markteinführung auch Berichte über Lebersversagen sowie über weniger schwere Leberfunktionsstörungen, die zu Lebersversagen 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 anzuzeigen.

### **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

SOLYMBIC ist ein biosimilares Arzneimittel. 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 Gewebsumwandlung 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 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

#### *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 fünf 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 Basistherapeutikum 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 Basistherapeutikum war fehlgeschlagen. Adalimumab wurde über 26 Wochen als subkutane Injektion in Dosen von 20 mg oder 40 mg jede zweite Woche mit Placeboinjektion 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 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 Adalimumab 40 mg jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat, von Adalimumab 40 mg 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 Woche 52 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 4 zusammengefasst.

**Tabelle 4: ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Studien (prozentualer Anteil der Patienten)**

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

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 Patienten, 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 Adalimumab 40 mg 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 Adalimumab 40 mg 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 5).

**Tabelle 5: ACR-Ansprechraten in der RA-Studie V (prozentualer Anteil der Patienten)**

Ansprechen	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>						
Woche 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
Woche 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
<b>ACR-50</b>						
Woche 52	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
Woche 104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
<b>ACR-70</b>						
Woche 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
Woche 104	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 (60,0 %) 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 ( $p = 0,447$ ).

### 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 6).

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 6: Mittlere radiologische Veränderungen über 12 Monate in der RA-Studie III**

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

**Tabelle 7: Mittlere radiologische Veränderungen nach 52 Wochen in der RA-Studie V**

	<b>MTX n = 257 (95 % Konfidenz- intervall)</b>	<b>Adalimumab n = 274 (95 % Konfidenz- intervall)</b>	<b>Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % Konfidenz- intervall)</b>	<b>p-Wert<sup>a</sup></b>	<b>p-Wert<sup>b</sup></b>	<b>p-Wert<sup>c</sup></b>
<i>Gesamt-Sharp-Score</i>	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
<i>Erosion Score</i>	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
<i>JSN Score</i>	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 nach 10 Jahren beim 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 von Adalimumab gefundenen Ergebnisse des Gesundheitsfragebogens *Short Form Health Survey* (SF 36) unterstützen diese Befunde. Statistisch signifikante Werte wurden unter Behandlung mit 40 mg 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 fortsetzten, im Rahmen der offenen Fortsetzungsphase die Verbesserung über den Behandlungszeitraum von 52 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.

### 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-assoziiierter Arthritis untersucht. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten 12 Wochen lang entweder 24 mg Adalimumab/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (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 -50,0 %) 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.

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 Adalimumab 40 mg 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 Adalimumab 40 mg 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 8).

**Tabelle 8: Ansprechen bezüglich Wirksamkeit in der placebokontrollierten AS-Studie – Studie I Verringerung der klinischen Anzeichen und Symptome**

Ansprechen	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

In einer randomisierten, 12-wöchigen, doppelblinden placebokontrollierten Studie wurde Adalimumab in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche bei 185 Patienten mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis untersucht, die auf  $\geq 1$  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 für 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 nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis (Tabelle 9).

**Tabelle 9: Ansprechraten bezüglich Wirksamkeit bei placebokontrollierter axialer SpA-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> Assessments von der 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.

### *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 steroidal entzündungshemmenden 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 (q2w).

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 10: ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Psoriasis-Arthritis-Studien (prozentualer Anteil der Patienten)**

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

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

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

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 ±

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 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 *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 11 und 12).



**Tabelle 11: Psoriasisstudie I (REVEAL) Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen**

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

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

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ ; Adalimumab *versus* Placebo

**Tabelle 12: 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</b> <b>40 mg jede zweite</b> <b>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 *versus* Placebo

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  Adalimumab *versus* Methotrexat

<sup>c</sup>  $p < 0,01$  Adalimumab *versus* Placebo

<sup>d</sup>  $p < 0,05$  Adalimumab *versus* 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 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 (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 13). 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 13: 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	Adalimumab 40 mg alle 2 Wo. n = 109	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg alle 2 Wo. n = 109	Adalimumab 40 mg alle 2 Wo. n = 80
$\geq$ 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 $\geq 2$ 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 gegenüber Placebo					

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

## 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  $\geq 4$  oder  $> 20$  % KOF-Beteiligung oder  $> 10$  % KOF-Beteiligung mit sehr dicken Läsionen oder PASI  $\geq 20$  oder  $\geq 10$  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 14: Wirksamkeitsergebnisse bei pädiatrischer Plaque-Psoriasis in Woche 16**

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

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 (Adalimumab 40 mg wöchentlich, Adalimumab 40 mg jede zweite

Woche oder Placebo von Woche 12 bis Woche 35). Patienten, die in Periode A Placebo erhalten hatten, wurden einer Behandlung mit Adalimumab 40 mg 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 (Adalimumab 40 mg wöchentlich, Adalimumab 40 mg 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 und 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 HiSCR in 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
Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) <sup>a</sup>	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)*	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %)**
≥ 30 %ige Verringerung der Hautschmerzen <sup>b</sup>	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 Adalimumab 40 mg wöchentlich führte zu einer signifikanten Verringerung des Risikos einer Verschlimmerung von Abszessen und dränierenden Fisteln. Etwa doppelt so viele 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; Studien 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 Adalimumab 40 mg 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 reduziert 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**

	Placebo (Behandlungs- abbruch) N = 73	Adalimumab 40 mg jede zweite Woche N = 70	Adalimumab 40 mg wöchentlich N = 70
Woche 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Woche 36	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 wöchentlich mit Adalimumab behandelt wurden, betrug die HiSCR-Rate in Woche 48 68,3 % und in Woche 96 65,1 %. Bei einer langfristigen Behandlung mit Adalimumab 40 mg 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 Adalimumab 40 mg 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 Induktion der 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)**

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

Alle p-Werte beziehen sich auf den paarweisen Vergleich der Zahlen 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 Klinikaufenthalte und Operationen in Woche 56 signifikant.

**Tabelle 18: Aufrechterhaltung der klinischen Remission und des Ansprechens (Prozent der Patienten)**

	<b>Placebo</b>	<b>40 mg Adalimumab jede zweite Woche</b>	<b>40 mg Adalimumab jede Woche</b>
<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 $\geq 90$ 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 $\geq 90$ Tage <sup>a</sup>	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

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

\*\*  $p < 0,02$  bezogen auf den paarweisen 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 Ansprechrate (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.

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

**Tabelle 19: 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 20 dargestellt. Die Raten zum Absetzen von Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva zeigt Tabelle 21.

**Tabelle 20: 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 21: 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 fünf Jahren unter Adalimumab-Therapie wiesen 74,0 % (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*

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 22 zeigt die Ergebnisse aus der gesamten Population von UC-II-Studie.

**Tabelle 22: Ansprechen, Remission und Mukosaheilung in der UC-II-Studie (prozentualer Anteil der Patienten)**

	Placebo	Adalimumab 40 mg jede zweite Woche
Woche 52	N = 246	N = 248
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)
Woche 8 und 52		
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).

#### 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 23). Beide Studien zeigten im Vergleich zu Placebo eine frühzeitig einsetzende und anhaltende Auswirkung von Adalimumab auf die Rate an Behandlungsversagen (siehe Abbildung 1).

**Tabelle 23: 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)						
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)						
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

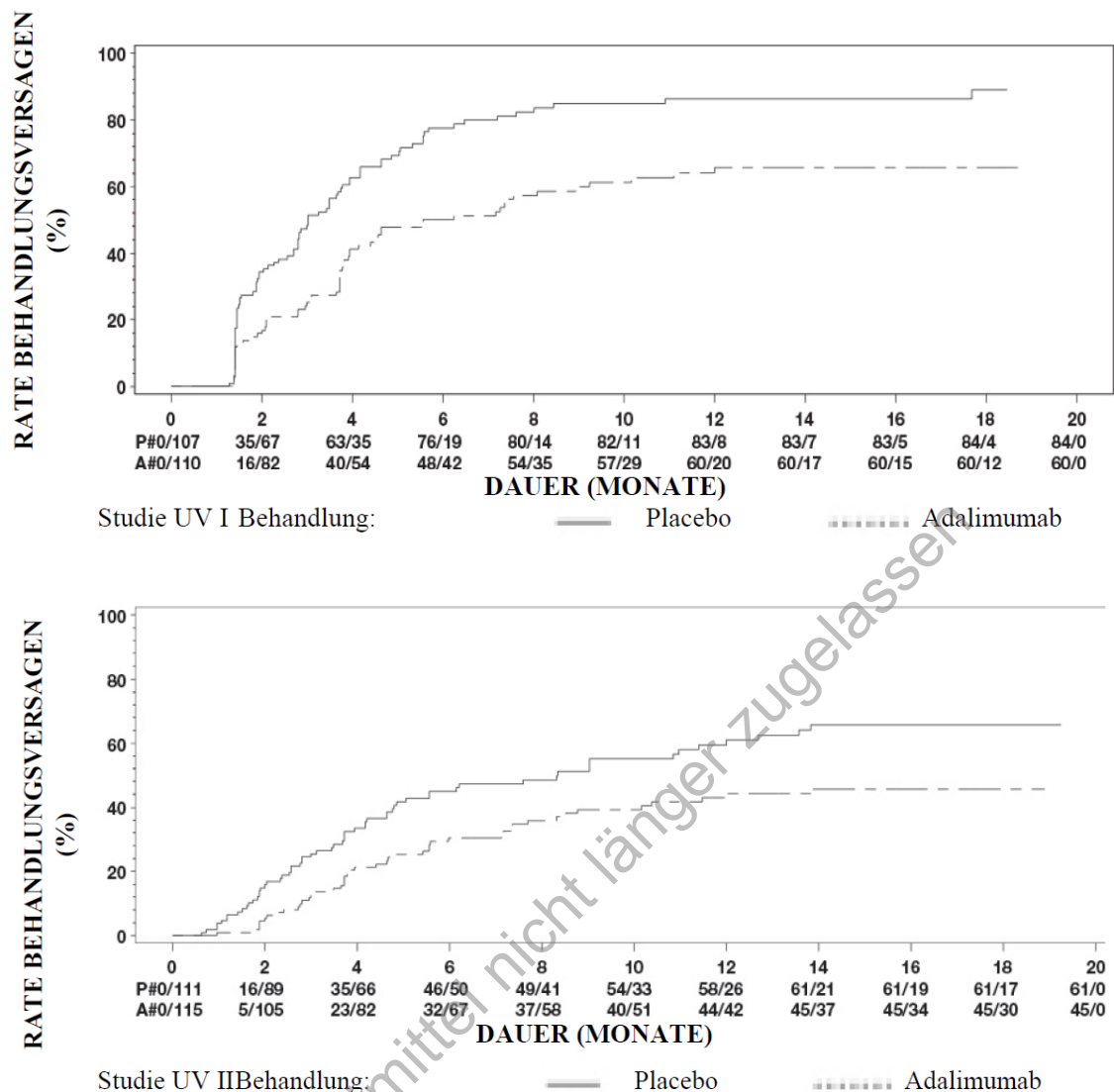
Hinweis: Ein Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 (Studie UV I) bzw. in oder nach Woche 2 (Studie UV II) wurde als Ereignis gewertet. Ein Ausscheiden aus anderen Gründen als Behandlungsversagen wurde zum Zeitpunkt des Ausscheidens zensiert.

<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.

**Abbildung 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 417 Probanden, die in die unkontrollierten Langzeit-Fortsetzungsstudien von UV I und UV II eingeschlossen waren, erwiesen sich 46 Studienteilnehmer als nicht auswertbar (z. B. entwickelten sie nachrangig zu einer diabetischen Retinopathie Komplikationen, die auf grauen Star oder Glaskörperentfernung zurückzuführen waren). Sie wurden deshalb von der primären Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen. Von 371 verbleibenden Patienten erreichten 276 der auswertbaren Patienten 78 Wochen der offenen Adalimumab-Behandlung. Basierend auf dem betrachteten datenbasierten Ansatz waren 222 (80,4 %) symptomfrei (keine aktiven inflammatorischen Läsionen, Grad der Vorderkammerzellen  $\leq 0,5+$ , Grad der Glaskörpertrübung  $\leq 0,5+$ ) mit einer einhergehenden Steroiddosis  $\leq 7,5$  mg pro Tag; 184 (66,7 %) waren in einer steroid-freien Ruhephase. In Woche 78 wurde bei 88,4 % der Augen der bestkorrigierte Visus (*best corrected visual acuity*, BCVA) entweder verbessert oder erhalten ( $< 5$  Zeichen der Verschlechterung). Ursächlich für die vorzeitige Beendigung der Studie vor Ablauf der 78 Wochen war in 11 % der Fälle das Auftreten von Nebenwirkungen und in 5 % 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

Während einer Adalimumab-Behandlung können sich Anti-Adalimumab-Antikörper entwickeln. 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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Adalimumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Colitis ulcerosa und nicht infektiöser Uveitis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **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> (bis zu maximal 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit Enthesitis-assoziiierter 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).

Bei erwachsenen Psoriasispatienten betrug unter der Monotherapie mit Adalimumab 40 mg 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 (bis zu maximal 40 mg) subkutan erhielten, betrugen die mittleren ( $\pm$  SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab ungefähr  $7,4 \pm 5,8 \mu\text{g/ml}$  (79 % CV).

Bei Patienten mit Hidradenitis suppurativa wurden bei einer Dosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2, Serumtalkonzentrationen 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 Adalimumab 40 mg wöchentlich etwa 8 bis  $10 \mu\text{g/ml}$ .

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.  $5,5 \mu\text{g/ml}$  während der Einleitungstherapie erreicht. Mit einer Induktionsdosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 80 mg Adalimumab in Woche 2, wurde eine Talkonzentration im Serum von ca.  $12 \mu\text{g/ml}$  während der Induktionsphase erreicht. Die durchschnittliche *Steady-State*-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) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab, die zu Woche 4 erreicht wurden, betrugen für Patienten  $\geq 40 \text{ kg}$  (160/80 mg)  $15,7 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$  und für Patienten  $< 40 \text{ kg}$  (80/40 mg)  $10,6 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ .

Für Patienten, die bei der randomisierten Therapie blieben, betrugen zu Woche 52 die mittleren ( $\pm$ SD) Serumtalkonzentrationen 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 von jeder zweiten Woche auf wöchentlich) betrugen die mittleren ( $\pm$ SD) Serumtalkonzentrationen 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).

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa wurde mit der Induktionsdosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 80 mg Adalimumab in Woche 2, eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca.  $12 \mu\text{g/ml}$  während der Einleitungstherapie erreicht. Die durchschnittliche *Steady-State*-Talkonzentration lag bei ca.  $8 \mu\text{g/ml}$  bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen erhielten.

Bei 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  $10 \mu\text{g/ml}$  erreicht.

### 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

Aufgrund von Studien zur Einzeldosistoxizität, Toxizität bei Mehrfachgabe und Genotoxizität lassen die nicht aus klinischen Studien gewonnenen Daten keine besondere Gefahr für 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 Kreuzreaktivität mit Nagetier-TNF nicht vorhanden sind und die Entwicklung neutralisierender Antikörper bei Nagetieren fehlt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure 99 %  
Saccharose  
Polysorbat 80  
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)  
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

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).  
Nicht einfrieren.  
SOLYMBIC im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Fertigspritze oder der Fertigpen darf für einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen bei Temperaturen bis zu 25 °C gelagert werden. Die Fertigspritze oder der Fertigpen muss vor Licht geschützt aufbewahrt werden und muss entsorgt werden, wenn sie nicht innerhalb dieser 14 Tage verwendet wurden.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

#### SOLYMBIC 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,4 ml Lösung in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit einem Kolbenstopfen (Bromobutylgummi) und einer Nadel aus rostfreiem Stahl mit einem Nadelschutz (thermoplastisches Elastomer). Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze ist aus getrocknetem Naturkautschuk (einem Latexderivat) hergestellt (siehe Abschnitt 4.4).

Packungsgröße mit einer Fertigspritze.

#### SOLYMBIC 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,8 ml Lösung in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit einem Kolbenstopfen (Bromobutylgummi) und einer Nadel aus rostfreiem Stahl mit einem Nadelschutz (thermoplastisches Elastomer). Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze ist aus getrocknetem Naturkautschuk (einem Latexderivat) hergestellt (siehe Abschnitt 4.4).

Packungsgrößen mit einer, zwei, vier und sechs Fertigspritze(n).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### SOLYMBIC 40 mg Injektionslösung im Fertigpen

0,8 ml Injektionslösung im Fertigpen, der eine Fertigspritze (Glas Typ I) enthält, zur Anwendung durch Patienten. Der Pen ist eine wegwerfbare, handgeführte und mechanische Injektionsvorrichtung zum Einmalgebrauch. Die Nadelschutzkappe des Fertigpens ist aus getrocknetem Naturkautschuk (einem Latexderivat) hergestellt (siehe Abschnitt 4.4).

Packungsgrößen mit einem, zwei, vier und sechs Fertigpen(s).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Ausführliche Informationen zum Gebrauch finden sich in der Packungsbeilage.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

NL-4817 ZK Breda

Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

#### SOLYMBIC 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/16/1163/001 – 1er Packung

#### SOLYMBIC 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/16/1163/002 – 1er Packung

EU/1/16/1163/003 – 2er Packung

EU/1/16/1163/004 – 4er Packung

EU/1/16/1163/005 – 6er Packung

#### SOLYMBIC 40 mg Injektionslösung im Fertigpen

EU/1/16/1163/006 – 1er Packung

EU/1/16/1163/007 – 2er Packung

EU/1/16/1163/008 – 4er Packung

EU/1/16/1163/009 – 6er Packung

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. März 2017



## 10. STAND DER INFORMATION

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH 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 BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Amgen Inc  
One Amgen Center Drive  
Thousand Oaks, California  
91320  
Vereinigte Staaten

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgien

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**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten 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 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 Solymbic 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 Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und jeglichen anderen Aspekt des Programms mit ein.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Solymbic vermarktet wird, das medizinische Fachpersonal, von dem erwartet wird, dass es Solymbic verschreibt, das folgende Lehrmaterial erhält:

- Lehrmaterial für Ärzte
- Informationsmaterial für Patienten

**Das Lehrmaterial für Ärzte** soll enthalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Leitfaden für medizinisches Fachpersonal
- Patientenausweis

**Der Leitfaden für medizinisches Fachpersonal** soll folgende Hauptelemente enthalten:

- Relevante Informationen zu Sicherheitsbedenken (z. B. Schwere, Schweregrad, Häufigkeit, Zeit bis zum Beginn und Rückgang des unerwünschten Ereignisses, wie jeweils zutreffend) zu schwerwiegenden Infektionen, Sepsis, Tuberkulose und opportunistischen Infektionen, dekompenzierter Herzinsuffizienz, demyelinisierenden Erkrankungen und malignen Erkrankungen, an die die zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung gerichtet sind.

**Der Patientenausweis** soll folgende Kernbotschaften enthalten:

- Einen Warnhinweis, dass die Patienten Solymbic erhalten, für medizinisches Fachpersonal, welches die Patienten zu jeglichem Zeitpunkt, auch in Notfällen, behandelt.
- Dass die Solymbic-Behandlung das mögliche Risiko für schwerwiegende Infektionen, Sepsis, Tuberkulose und opportunistische Infektionen, dekompenzierte Herzinsuffizienz, demyelinisierende Erkrankungen und maligne Erkrankungen erhöhen kann.
- Anzeichen und Symptome der Sicherheitsbedenken und wann medizinisches Fachpersonal aufgesucht werden soll.
- Kontaktinformation des Verschreibers.

**Der Leitfaden für Patienten** soll enthalten:

- Gebrauchsinformation.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### KARTON FÜR DIE FERTIGSPRITZE

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SOLYMBIC 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Adalimumab

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 20 mg Adalimumab in 0,4 ml Lösung.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Essigsäure 99 %, Saccharose, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung.  
1 Fertigspritze.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.  
Nur zum Einmalgebrauch.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Enthält Latex, Packungsbeilage beachten.

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.  
Nicht einfrieren.  
Nicht schütteln.  
Im Originalkarton 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**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1163/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

SOLYMBIC 20 mg Spritze

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****ETIKETT DER FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

SOLYMBIC 20 mg Injektion  
Adalimumab  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

0,4 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### KARTON FÜR DIE FERTIGSPRITZE

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SOLYMBIC 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Adalimumab

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 40 mg Adalimumab in 0,8 ml Lösung.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Essigsäure 99 %, Saccharose, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung.

1 Fertigspritze.

2 Fertigspritzen.

4 Fertigspritzen.

6 Fertigspritzen.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

Nur zum Einmalgebrauch.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Enthält Latex, Packungsbeilage beachten.

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Nicht schütteln.

Im Originalkarton 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**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

NL-4817 ZK Breda,

Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1163/002 1er Packung

EU/1/16/1163/003 2er Packung

EU/1/16/1163/004 4er Packung

EU/1/16/1163/005 6er Packung

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

SOLYMBIC 40 mg Spritze

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
---

PC  
SN  
NN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****ETIKETT DER FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

SOLYMBIC 40 mg Injektion  
Adalimumab  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

0,8 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### KARTON FÜR DEN FERTIGPEN

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SOLYMBIC 40 mg Injektionslösung im Fertigpen  
Adalimumab

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Fertigpen enthält 40 mg Adalimumab in 0,8 ml Lösung.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Essigsäure 99 %, Saccharose, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung.

1 SureClick Fertigpen.

2 SureClick Fertigpens.

4 SureClick Fertigpens.

6 SureClick Fertigpens.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

Nur zum Einmalgebrauch.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Enthält Latex, Packungsbeilage beachten.

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Nicht schütteln.

Im Originalkarton 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**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

NL-4817 ZK Breda,

Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1163/006 1er Packung

EU/1/16/1163/007 2er Packung

EU/1/16/1163/008 4er Packung

EU/1/16/1163/009 6er Packung

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

SOLYMBIC 40 mg Pen

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
---

PC  
SN  
NN

Arzneimittel nicht länger zugelassen



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****ETIKETT DES FERTIGPENS****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

SOLYMBIC 40 mg Injektion  
Adalimumab  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

0,8 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **Gebrauchsinformation: Information für den Patienten**

### **SOLYMBIC 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze**

### **SOLYMBIC 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze**

Adalimumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**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.
- Ihr Arzt wird Ihnen auch einen Patientenpass aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit SOLYMBIC beachten sollten. Führen Sie diesen Patientenpass 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).

#### **Diese Packungsbeilage beinhaltet**

1. Was ist SOLYMBIC und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von SOLYMBIC beachten?
3. Wie ist SOLYMBIC anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist SOLYMBIC aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist SOLYMBIC und wofür wird es angewendet?**

SOLYMBIC enthält den Wirkstoff Adalimumab, der bestimmte Reaktionen des körpereigenen Abwehrsystems unterdrückt (selektives Immunsuppressivum).

SOLYMBIC wird zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Kindern im Alter zwischen 6 und 17 Jahren, der ankylosierenden Spondylitis, der axialen Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, der Psoriasis-Arthritis, der Psoriasis, der Hidradenitis suppurativa, der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (Patienten mit einem Körpergewicht von entweder 23 bis 28 kg oder 47 kg und mehr), des Morbus Crohn bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen, der Colitis ulcerosa und der nicht infektiösen Uveitis im hinteren Teil des Auges eingesetzt. Es ist ein Arzneimittel, das den Entzündungsprozess dieser Erkrankungen vermindert. Der Wirkstoff Adalimumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der in Zellkulturen hergestellt wird. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße, die bestimmte andere Eiweiße erkennen und binden.

Adalimumab bindet an ein bestimmtes Eiweiß, genannt TNF-alpha (Tumornekrosefaktor-alpha). TNF-alpha liegt bei entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Enthesitis-assoziiierter Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis, Hidradenitis suppurativa, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und nicht infektiöser Uveitis im hinteren Teil des Auges in erhöhtem Maße vor.

### Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke.

SOLYMBIC 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 Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie SOLYMBIC, um Ihre rheumatoide Arthritis zu behandeln.

SOLYMBIC kann auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

SOLYMBIC verlangsamt das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke. SOLYMBIC verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

SOLYMBIC wird üblicherweise mit Methotrexat verwendet. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann SOLYMBIC auch alleine angewendet werden.

### Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die Enthesitis-assoziierte Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke.

SOLYMBIC wird angewendet, um die Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zu behandeln. Es werden Ihnen möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat) verabreicht. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie SOLYMBIC, um Ihre 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.

SOLYMBIC 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 Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie SOLYMBIC, um die Anzeichen und Beschwerden Ihrer Erkrankung zu vermindern.

### Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis ist eine Entzündung der Gelenke, die in Verbindung mit Schuppenflechte (Psoriasis) auftritt.

SOLYMBIC wird angewendet, um die Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. SOLYMBIC verlangsamt das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke. SOLYMBIC verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

### Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte mit klar abgegrenzten Hautstellen) ist ein Hautzustand, der 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 schmerzhaft 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.

SOLYMBIC wird angewendet, um die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen zu behandeln. SOLYMBIC wird auch angewendet, um schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, die entweder 23 bis 28 kg oder 47 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)

Hidradenitis suppurativa (auch Acne inversa genannt) ist eine chronische und oft schmerzhaft 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.

SOLYMBIC wird zur Behandlung der Hidradenitis suppurativa bei Erwachsenen angewendet. SOLYMBIC kann die Anzahl Ihrer Knötchen und Eiteransammlungen verringern und kann die Schmerzen, die oft mit dieser Erkrankung einhergehen, lindern.

#### Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Verdauungstraktes.

SOLYMBIC wird angewendet zur Behandlung von Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren. Wenn Sie an Morbus Crohn erkrankt sind, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie SOLYMBIC, um die Anzeichen und Beschwerden von Morbus Crohn zu vermindern.

#### Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Darmes.

SOLYMBIC wird angewendet, um Colitis ulcerosa bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie an Colitis ulcerosa erkrankt sind, erhalten Sie zuerst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie SOLYMBIC, um die Anzeichen und Beschwerden Ihrer Erkrankung zu vermindern.

#### Nicht infektiöse Uveitis im hinteren Teil des Auges

Die nicht infektiöse Uveitis ist eine entzündliche Erkrankung, die bestimmte Teile des Auges betrifft. SOLYMBIC wird angewendet, um Erwachsene mit nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im hinteren Teil des Auges zu behandeln. Diese Entzündung führt dazu, dass man schlechter sieht und/oder dass man Schwebeteilchen sieht (schwarze Punkte oder Schlieren, die sich durch das Blickfeld bewegen). SOLYMBIC wirkt, indem es die Entzündung verringert.

## **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von SOLYMBIC beachten?**

### **SOLYMBIC darf nicht angewendet werden:**

- Wenn Sie allergisch gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (aufgelistet in Abschnitt 6).
- Wenn Sie an einer aktiven 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, Zahnprobleme, vorliegen.
- 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 SOLYMBIC anwenden:

- Sollten bei Ihnen allergische Reaktionen auftreten mit Anzeichen, wie Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, sollten Sie SOLYMBIC nicht weiter anwenden und sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen, da diese Reaktionen in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein können.
- Wenn Sie an einer Infektion erkrankt sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der SOLYMBIC-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 bitte Ihren Arzt.
- Während der Behandlung mit SOLYMBIC können Sie leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko kann sich zusätzlich erhöhen, wenn Ihre Lungenfunktion beeinträchtigt ist. Diese Infektionen können schwer sein und umfassen Tuberkulose, Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien verursacht werden, oder andere Infektionen, die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist (opportunistische Infektionen), sowie Blutvergiftung. Schwere Infektionen können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnprobleme auftreten. Ihr Arzt kann eine kurzzeitige Unterbrechung der SOLYMBIC-Behandlung empfehlen.
- Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung mit SOLYMBIC auf Anzeichen und Krankheitserscheinungen einer Tuberkulose untersuchen, da bei mit Adalimumab behandelten Patienten von Tuberkulosefällen berichtet wurde. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte und geeignete 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 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 bitte unverzüglich Ihren Arzt.
- Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie sich in Regionen aufhalten oder in Regionen reisen, in denen Pilzinfektionen häufig vorkommen (z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose).
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit unter wiederkehrenden Infektionen oder anderen Krankheiten litten, die das Risiko einer Infektion erhöhen.
- 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. SOLYMBIC 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 lebensbedrohlich sein.

- Wenn Sie über 65 Jahre alt sind, können Sie für Infektionen anfälliger sein, während Sie SOLYMBIC nehmen. Sie und Ihr Arzt sollten besonders auf Anzeichen einer Infektion achten, während Sie mit SOLYMBIC behandelt werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie Anzeichen von Infektionen wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnprobleme bekommen.
- Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einer Operation oder einer Zahnbehandlung über Ihre Behandlung mit SOLYMBIC. Ihr Arzt kann eine kurzzeitige Unterbrechung der SOLYMBIC-Behandlung empfehlen.
- Wenn Sie eine demyelinisierende Erkrankung wie z. B. multiple Sklerose haben oder entwickeln, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie SOLYMBIC 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.
- Gewisse Impfstoffe können Infektionen verursachen und sollten während der Behandlung mit SOLYMBIC nicht verwendet werden. Bitte besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt. Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Behandlungsbeginn mit SOLYMBIC alle Impfungen in Übereinstimmung mit den gegenwärtigen Richtlinien auf den aktuellen Stand zu bringen. Wenn Sie SOLYMBIC während der Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko während der ersten 5 Monate nach der letzten SOLYMBIC-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 SOLYMBIC während der Schwangerschaft angewendet haben, so dass diese darüber entscheiden können, ob Ihr Säugling eine Impfung erhalten sollte.
- Wenn Sie eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) haben und mit SOLYMBIC 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.
- Die körpereigene Produktion von Blutzellen, die Ihrem Körper bei der Bekämpfung von Infektionen 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.
- Es gab sehr selten Fälle bestimmter Krebsarten bei Patienten (Kindern und Erwachsenen), die Adalimumab oder andere TNF-Blocker 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 (eine Krebsform, die das Lymphsystem betrifft) und von Leukämie (eine Krebsform, die das Blut und das Knochenmark betrifft). Wenn Sie SOLYMBIC anwenden, kann sich Ihr Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In seltenen Fällen wurde bei einigen Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, eine besondere und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit dem Wirkstoff Azathioprin oder 6-Mercaptopurin behandelt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zusammen mit SOLYMBIC einnehmen. Darüber hinaus wurden bei Patienten unter Adalimumab-Therapie Fälle mit Hauttumoren, die keine Melanome waren, beobachtet. Falls während oder nach der Behandlung neue Hautveränderungen auftreten oder sich das Aussehen bereits bestehender Hautläsionen 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-Blocker Krebsarten

aufgetreten, die keine Lymphome waren. Wenn Sie COPD haben oder wenn Sie stark rauchen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNF-Blocker für Sie geeignet ist.

Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze ist aus getrocknetem Naturkautschuk (einem Latexderivat) hergestellt, welcher allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Um die Nachverfolgbarkeit dieses Arzneimittels zu verbessern, sollte Ihr Arzt oder Apotheker den Handelsnamen und die Chargenbezeichnung des bei Ihnen angewendeten Arzneimittels in Ihrer Krankenakte notieren. Möglicherweise möchten Sie sich diese Informationen ebenfalls für den Fall notieren, dass Sie später danach gefragt werden.

### **Kinder und Jugendliche**

- Impfungen: wenn möglich, sollten Kinder und Jugendliche vor Anwendung von SOLYMBIC auf dem neuesten Stand mit allen Impfungen sein.
- Wenden Sie die 20 mg oder 40 mg Fertigspritze nicht an, wenn andere Dosierungen als 20 mg oder 40 mg empfohlen sind.

### **Anwendung von SOLYMBIC 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.

SOLYMBIC kann zusammen mit Basistherapeutika (wie Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen) und mit Kortison oder Schmerzmitteln, einschließlich nichtkortisonhaltiger entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR), verwendet werden.

Sie dürfen SOLYMBIC nicht zusammen mit Arzneimitteln verwenden, die als Wirkstoff Anakinra oder Abatacept enthalten. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Wirkungen von SOLYMBIC bei schwangeren Frauen sind nicht bekannt. Deshalb wird die Anwendung von SOLYMBIC bei Schwangeren nicht empfohlen. Zur Verhütung einer Schwangerschaft während der Behandlung mit SOLYMBIC und mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von SOLYMBIC müssen Sie geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anwenden. Bei Eintritt einer Schwangerschaft ist der Arzt um Rat zu fragen.

Es ist nicht bekannt, ob SOLYMBIC in die Muttermilch übergeht.

Während der SOLYMBIC-Behandlung und mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von SOLYMBIC sollten Sie nicht stillen. Wenn Sie SOLYMBIC 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 SOLYMBIC während der Schwangerschaft angewendet haben, bevor Ihr Säugling eine Impfung bekommt (weitere Information siehe im Abschnitt zu Impfungen unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Wenn Sie annehmen, dass Sie schwanger sind oder planen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.



## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

SOLYMBIC kann einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Bei der Anwendung von SOLYMBIC kann das Sehvermögen beeinträchtigt sein und es kann das Gefühl auftreten, dass sich der Raum dreht.

## **SOLYMBIC enthält Natrium**

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

## **3. Wie ist SOLYMBIC anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Bitte 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

SOLYMBIC 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, die alle zwei Wochen als Einzeldosis verabreicht wird.

Während Sie SOLYMBIC bei rheumatoider Arthritis anwenden, wird die Gabe von Methotrexat fortgesetzt. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann SOLYMBIC auch alleine angewendet werden.

Falls Sie an rheumatoider Arthritis erkrankt sind und kein Methotrexat begleitend zu Ihrer Behandlung mit SOLYMBIC erhalten, kann Ihr Arzt sich für eine wöchentliche Gabe von 40 mg entscheiden.

### Kinder mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis

Die empfohlene Dosis von SOLYMBIC für Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis im Alter von 6 bis 17 Jahren hängt von der Körpergröße und dem Körpergewicht des Kindes ab. Der Arzt Ihres Kindes wird Ihnen die richtige Dosis mitteilen, die anzuwenden ist.

### Erwachsene mit Psoriasis

Die übliche Dosierung für erwachsene Psoriasis-Patienten beträgt 80 mg als Anfangsdosis, gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis. Sie sollten SOLYMBIC so lange spritzen, wie Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben. Je nachdem, wie Sie auf die Behandlung ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosierung auf 40 mg wöchentlich erhöhen.

### Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

Die empfohlene Dosis von SOLYMBIC für Patienten mit Plaque-Psoriasis im Alter zwischen 4 und 17 Jahren hängt von dem Gewicht Ihres Kindes ab. SOLYMBIC sollte nur bei Patienten angewendet werden, die entweder zwischen 23 bis 28 kg oder 47 kg und mehr wiegen. Der Arzt Ihres Kindes wird Ihnen die richtige Dosis mitteilen, die anzuwenden ist.

### Erwachsene mit Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Die übliche Dosierung für Hidradenitis suppurativa ist eine Anfangsdosis von 160 mg (in Form von vier 40 mg-Injektionen innerhalb eines Tages oder von zwei 40 mg-Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von einer Dosis von 80 mg (als zwei 40 mg-Injektionen innerhalb

eines Tages) zwei Wochen später. Nach zwei weiteren Wochen wird die Behandlung mit einer Dosis von 40 mg wöchentlich fortgesetzt. Es wird empfohlen, dass Sie an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwenden.

#### Erwachsene mit Morbus Crohn

Die übliche Dosierung für Morbus Crohn ist zu Beginn 80 mg, 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 (vier 40 mg-Injektionen an einem Tag oder zwei 40 mg-Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg zwei Wochen später und danach 40 mg alle zwei Wochen. Abhängig davon, wie Sie auf die Behandlung ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosishäufigkeit auf 40 mg pro Woche erhöhen.

#### Kinder und Jugendliche mit Morbus Crohn

##### Kinder und Jugendliche mit 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 40 mg-Injektionen an einem Tag) verschreiben, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. Je nachdem, wie das Kind anspricht, kann der Arzt die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede Woche erhöhen.

##### Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr:

Die übliche Dosierung beträgt zu Beginn 80 mg, 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 zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. Je nachdem, wie das Kind anspricht, kann der Arzt die Dosishäufigkeit auf 40 mg jede Woche erhöhen.

#### Erwachsene mit Colitis ulcerosa

Die übliche Dosis von SOLYMBIC beträgt für Erwachsene mit Colitis ulcerosa zu Beginn 160 mg (die Dosis kann als vier 40 mg-Injektionen an einem Tag oder als zwei 40 mg-Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden), gefolgt von 80 mg zwei Wochen später und danach 40 mg jede zweite Woche. Je nachdem wie Sie ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche erhöhen.

#### Erwachsene mit nicht infektiöser Uveitis

Die übliche Dosierung für Erwachsene mit nicht infektiöser Uveitis beträgt 80 mg als Anfangsdosis, gefolgt von 40 mg eine Woche später und danach 40 mg alle zwei Wochen. Sie sollten SOLYMBIC so lange anwenden, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.

Bei nicht infektiöser Uveitis können Kortison oder andere Arzneimittel, die das körpereigene Abwehrsystem beeinflussen, während der Behandlung mit SOLYMBIC weiter genommen werden. SOLYMBIC kann auch alleine angewendet werden.

#### **Art der Anwendung**

SOLYMBIC wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion).

### **Wenn Sie eine größere Menge von SOLYMBIC gespritzt haben, als Sie sollten**

Falls Sie SOLYMBIC versehentlich häufiger gespritzt haben, als der Arzt Ihnen verordnet hat, sollten Sie Ihren Arzt oder Apotheker darüber informieren. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

### **Wenn Sie die Injektion von SOLYMBIC vergessen haben**

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie 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 SOLYMBIC abbrechen**

Die Entscheidung, die Anwendung von SOLYMBIC abzubrechen, müssen Sie mit Ihrem Arzt besprechen. Die Anzeichen Ihrer Erkrankung können nach Abbruch der Behandlung zurückkehren.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann 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 mindestens bis vier Monate nach der letzten Injektion von SOLYMBIC auftreten.

### **Benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, 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 bitte so bald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:**

- Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen;
- Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit;
- Husten;
- Kribbeln;
- Taubheit;
- Doppeltsehen;
- 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 häufige Nebenwirkungen** (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 und Knochen.

**Häufige Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Schwerwiegende Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe);
- 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;
- Nervenwurzelkompression (Hexenschuss, einschließlich Rückenschmerzen und Beinschmerzen);
- Sehstörungen;
- Augenentzündung;
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges;
- Schwindel;
- Herzrasen;
- Hoher Blutdruck;
- Plötzliches Erröten;
- Blutergüsse;
- 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;
- Wasseransammlungen (Ödeme);
- Fieber;

- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken;
- Verzögerte Wundheilung.

**Gelegentliche Nebenwirkungen** (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);
- Krebs;
- Krebs, der das Lymphsystem betrifft;
- Melanom;
- Immunstörungen, welche die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten als Sarkoidose vor);
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße);
- Zittern (Tremor);
- Nervenerkrankungen (Neuropathie);
- Schlaganfall;
- Doppeltsehen;
- Hörverlust, Ohrensausen;
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge;
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können;
- Herzinfarkt;
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnsel 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;
- Nächtliches Schwitzen;
- Narbenbildung;
- Abnormaler Muskelabbau;
- Systemischer Lupus erythematodes (einschließlich Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen);
- Schlafstörungen;
- Impotenz;
- Entzündungen.

**Seltene Nebenwirkungen** (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 Augennervs und Guillain-Barré-Syndrom, das 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 (Ödem) in Verbindung mit allergischen Reaktionen;
- Entzündlicher Hautausschlag (Erythema multiforme);
- Lupus-ähnliche Krankheitserscheinung.

**Nicht bekannt** (die Häufigkeit kann von den verfügbaren Daten nicht abgeleitet werden):

- Hepatosplenaes T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist);
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs);
- Leberversagen;
- Verschlechterung einer sogenannten Dermatomyositis (tritt als Hautausschlag in Verbindung mit Muskelschwäche in Erscheinung).

Mit Adalimumab wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Anzeichen haben und nur durch Bluttests erkannt werden können. Dazu gehören:

**Sehr häufige Nebenwirkungen** (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen;
- Erhöhte Blutfettwerte;
- Erhöhte Werte für Leberenzyme.

**Häufige Nebenwirkungen** (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.

**Seltene Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen):

- Verringerte Anzahl von weißen und roten Blutkörperchen sowie von Blutplättchen.

**Nicht bekannt** (die Häufigkeit kann von den verfügbaren Daten nicht abgeleitet werden):

- Leberversagen.

### 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 SOLYMBIC aufzubewahren?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und Umkarton nach „EXP“ bzw. „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.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Eine einzelne SOLYMBIC-Fertigspritze kann für einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen bei Temperaturen bis zu 25 °C aufbewahrt werden. Die Fertigspritze muss vor Licht geschützt aufbewahrt und weggeworfen werden, wenn sie nicht innerhalb des Zeitraums von 14 Tagen verbraucht wurde.

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 SOLYMBIC enthält**

- Der Wirkstoff ist: Adalimumab. Jede Fertigspritze enthält 20 mg Adalimumab in 0,4 ml Lösung oder 40 mg Adalimumab in 0,8 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Essigsäure 99 %, Saccharose, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie SOLYMBIC aussieht und Inhalt der Packung**

SOLYMBIC ist eine klare und farblose bis leicht gelbliche Lösung.

Jede Packung enthält eine 20 mg Fertigspritze zum Einmalgebrauch (mit gelber Kolbenstange).

Jede Packung enthält eine, zwei, vier oder sechs 40 mg Fertigspritze(n) zum Einmalgebrauch (mit blauer Kolbenstange).

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

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

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

Amgen Technology Ireland UC  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Irland

**Hersteller**  
Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über dieses Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**България**

Амджен България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 424 7440

**Česká republika**

Amgen s.r.o.  
Tel: +420 221 773 500

**Danmark**

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  
Tlf: +45 39617500

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ.: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

Amgen d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 562 57 20

**Ireland**

Amgen Limited  
United Kingdom  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +370 5 219 7474

**Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen  
Belgique/Belgien  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**Magyarország**

Amgen Kft.  
Tel.: +36 1 35 44 700

**Malta**

Amgen B.V.  
The Netherlands  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Nederland**

Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220550

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 585 1767



**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 321 114 49

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

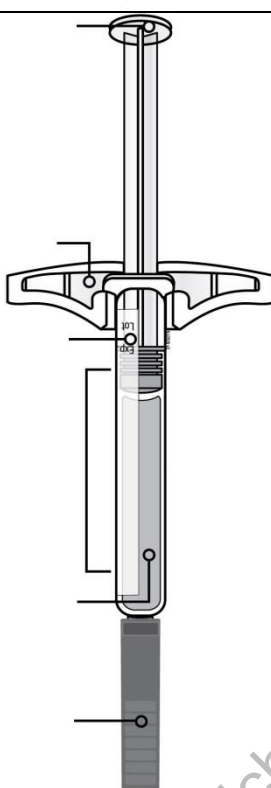
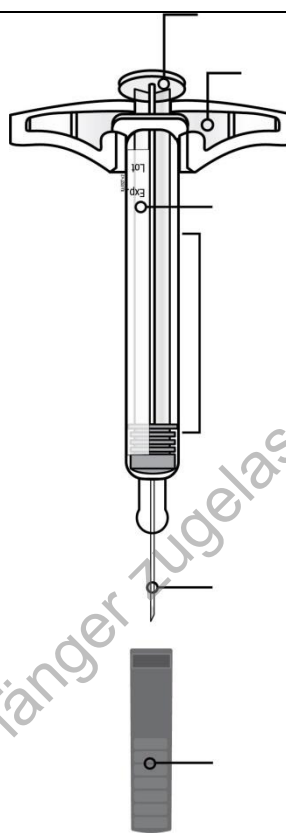
**Weitere Informationsquellen**

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

---

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsanleitung:  
 SOLYMBIC-Fertigspritze zum Einmalgebrauch  
 Zur subkutanen Anwendung

Darstellung der Einzelteile	
Vor der Anwendung	Nach der Anwendung
<p>Kolbenstange</p> <p>Fingerflansch</p> <p>Etikett und Verfalldatum</p> <p>Spritzenzylinder</p> <p>Arzneimittel</p> <p>Nadelschutzkappe, aufgesetzt</p> 	<p>Kolbenstange nach der Anwendung</p> <p>Fingerflansch</p> <p>Etikett und Verfalldatum</p> <p>Spritzenzylinder nach der Anwendung</p> <p>Nadel nach der Anwendung</p> <p>Nadelschutzkappe, abgezogen</p> 
<p><b>Wichtig:</b> Die Nadel ist im Inneren.</p>	

### Wichtig

**Lesen Sie diese wichtige Information, bevor Sie eine SOLYMBIC-Fertigspritze anwenden:**

#### **Anwendung Ihrer SOLYMBIC-Fertigspritze**

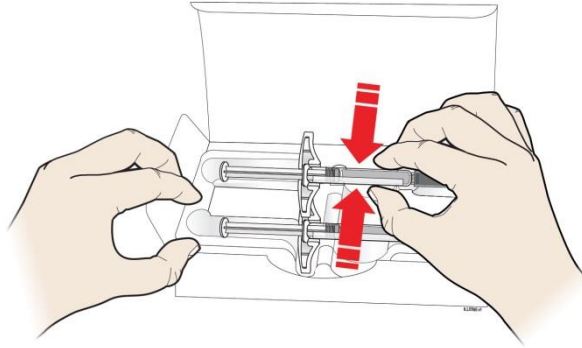
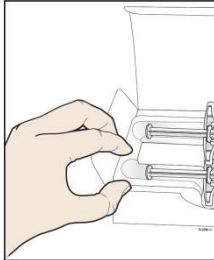
- Es ist wichtig, dass Sie nicht versuchen, sich selbst die Injektion zu geben, es sei denn, Sie oder Ihre Pflegekraft sind geschult worden.
- Benutzen Sie eine SOLYMBIC-Fertigspritze **nicht**, wenn sie auf eine harte Oberfläche gefallen ist. Teile der SOLYMBIC-Fertigspritze können beschädigt sein, selbst wenn Sie keine Beschädigung erkennen können. Benutzen Sie eine neue SOLYMBIC-Fertigspritze.
- Die Nadelschutzkappe der SOLYMBIC-Fertigspritze ist aus getrocknetem Naturkautschuk hergestellt, der Latex enthält. Informieren Sie das medizinische Fachpersonal, wenn Sie allergisch auf Latex reagieren.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## Schritt 1: Vorbereitung

**A.** Entnehmen Sie die Anzahl an SOLYMBIC-Fertigspritzen aus der Packung, die Sie benötigen.

Greifen Sie den Spritzenzylinder, um die Spritze aus dem Einsatz zu entnehmen.



**Hier greifen**

Halten Sie mit Ihrem Finger oder dem Daumen eine Ecke des Einsatzes, um diesen zu fixieren, während Sie die Spritze entnehmen.

Stellen Sie die Originalverpackung mit unbenutzten Spritzen zurück in den Kühlschrank.

Aus Sicherheitsgründen:

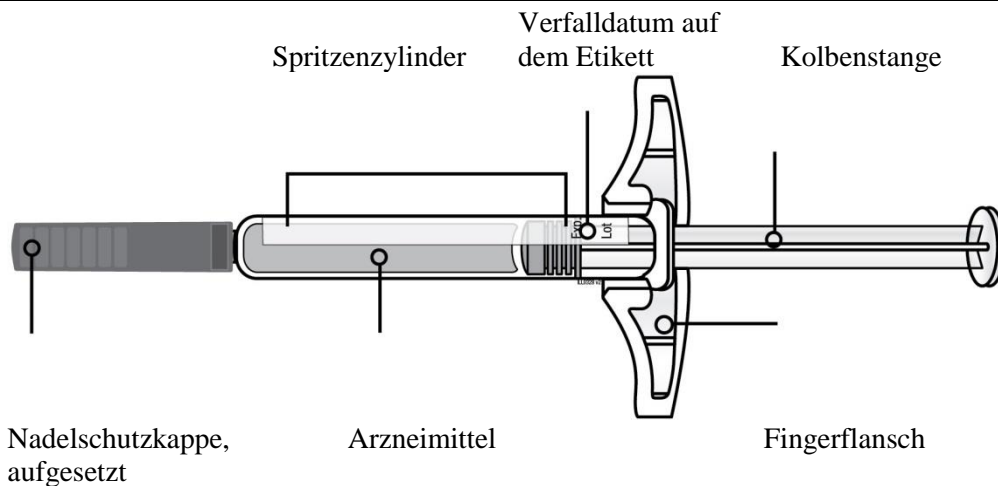
- Greifen Sie **nicht** die Kolbenstange.
- Greifen Sie **nicht** die Nadelschutzkappe.
- Entfernen Sie **nicht** die Nadelschutzkappe, bevor Sie für die Injektion bereit sind.
- Entfernen Sie **nicht** den Fingerflansch. Er ist Teil der Spritze.

Lassen Sie die Spritze für eine angenehmere Injektion für **15 bis 30** Minuten bei Raumtemperatur liegen, bevor Sie injizieren.

- Legen Sie die Spritze **nicht** zurück in den Kühlschrank, sobald diese Raumtemperatur erreicht hat.
- Versuchen Sie **nicht**, die Spritze durch Verwendung einer Wärmequelle wie z. B. heißen Wassers oder einer Mikrowelle zu erwärmen.
- Setzen Sie die Spritze **nicht** direktem Sonnenlicht aus.
- Die Spritze **nicht** schütteln.

**Wichtig:** Halten Sie die Fertigspritze immer am Spritzenzylinder.

**B.** Überprüfen Sie die SOLYMBIC-Fertigspritze.



**Halten Sie die Spritze immer am Spritzenzylinder.**

**Stellen Sie sicher, dass das Arzneimittel in der Spritze klar sowie farblos bis leicht gelblich ist.**

- Wenden Sie die Spritze **nicht** an, wenn:
  - das Arzneimittel trübe oder verfärbt ist oder Flocken oder Partikel enthält.
  - wenn Teile davon gesprungen oder gebrochen erscheinen.
  - die Nadelschutzkappe fehlt oder nicht sicher angebracht ist.
  - das Verfalldatum, das auf dem Etikett aufgedruckt ist, überschritten ist.

Benutzen Sie in allen Fällen eine neue Spritze.

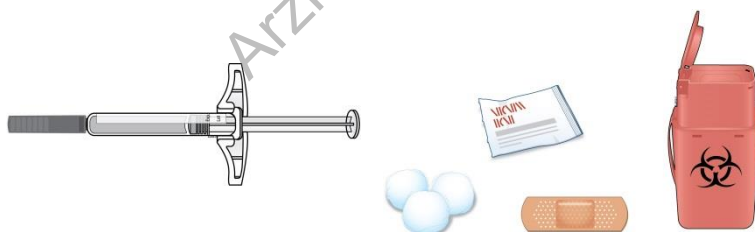
**C.** Stellen Sie alle Gegenstände zusammen, die Sie für Ihre Injektion(en) benötigen.

Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Seife und Wasser.

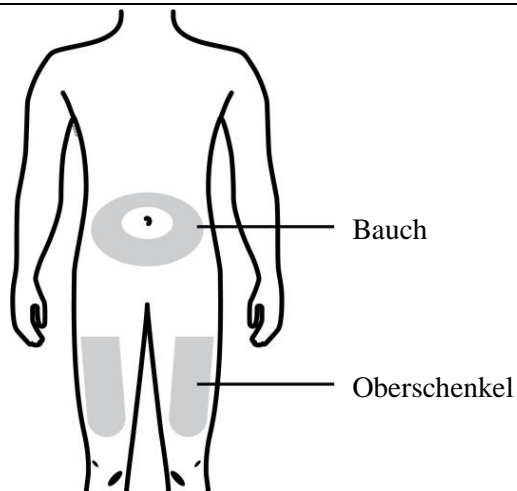
Legen Sie auf eine saubere, gut beleuchtete Arbeitsfläche eine neue Fertigspritze.

Sie benötigen auch die folgenden zusätzlichen Gegenstände, da diese nicht im Karton enthalten sind:

- Alkoholtupfer
- Wattebausch oder Verbandmull
- Pflaster
- durchstichsicherer Behälter



**D.** Bereiten Sie Ihre Injektionsstelle(n) vor und reinigen Sie diese.



**Sie können verwenden:**

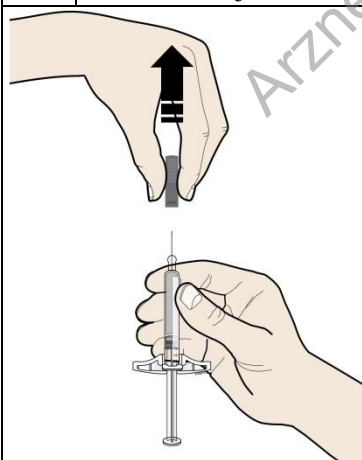
- Ihren Oberschenkel
- Bauch, mit Ausnahme eines 5 Zentimeter (2 Zoll)-Bereiches um Ihren Bauchnabel herum

Reinigen Sie Ihre Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer. Lassen Sie Ihre Haut trocknen.

- **Nicht** diesen Bereich vor der Injektion noch einmal berühren.
- Wenn Sie dieselbe Injektionsstelle verwenden wollen, müssen Sie sicherstellen, dass es nicht derselbe Punkt an der Injektionsstelle ist, den Sie bei einer vorherigen Injektion verwendet haben.
  - **Nicht** in Bereiche injizieren, in denen die Haut empfindlich, verletzt, gerötet oder verhärtet ist. Vermeiden Sie, in Bereiche mit Narben oder Dehnungsstreifen zu injizieren.
- Wenn Sie unter Psoriasis leiden, vermeiden Sie eine direkte Injektion in geschwollene, dicke, gerötete oder schuppige Hautbereiche oder Läsionen.

### Schritt 2: Machen Sie sich bereit

**E.** Ziehen Sie die Nadelschutzkappe ab, in gerader Richtung und weg von Ihrem Körper, sobald Sie für die Injektion bereit sind.

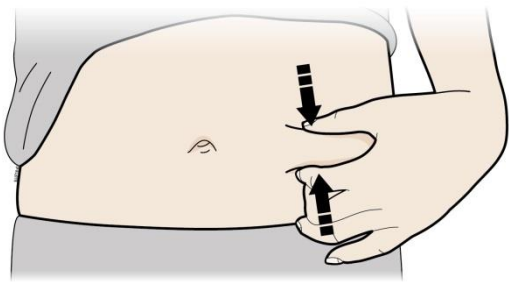


Es ist normal, einen Tropfen Flüssigkeit an der Nadelspitze zu sehen.

- Die Nadelschutzkappe **nicht** drehen oder biegen.
- Die Nadelschutzkappe **nicht** wieder auf die Fertigspritze aufsetzen.
- Die Nadelschutzkappe **nicht** von der Spritze abziehen, bevor Sie für die Injektion bereit sind.

**Wichtig:** Werfen Sie die Nadelschutzkappe in den bereitgestellten durchstichsicheren Behälter.

- F.** Drücken Sie Ihre Injektionsstelle zusammen, um eine feste Oberfläche zu erzeugen.

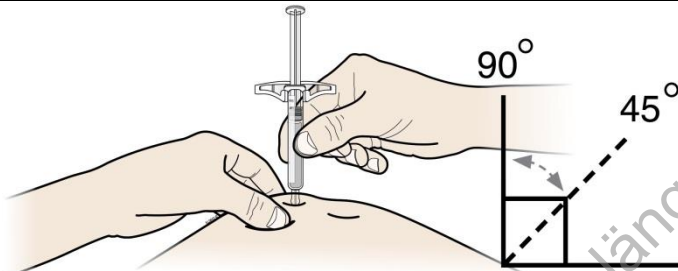


Drücken Sie die Haut fest zwischen Ihrem Daumen und Ihren Fingern zusammen, um eine etwa 5 Zentimeter (2 Zoll) breite Fläche zu bilden.

**Wichtig:** Halten Sie die Haut während der Injektion zusammengedrückt.

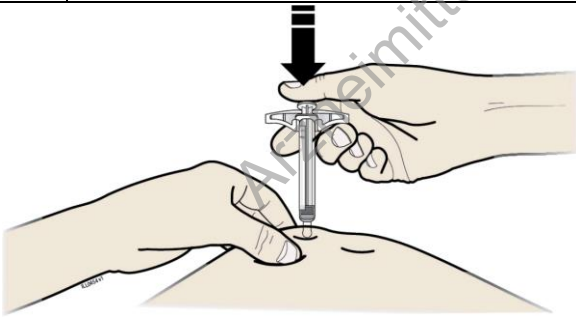
### Schritt 3: Injektion

- G.** Halten Sie die Haut zusammengedrückt. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel von 45 bis 90 Grad in Ihre Haut, nachdem die Nadelschutzkappe entfernt wurde.

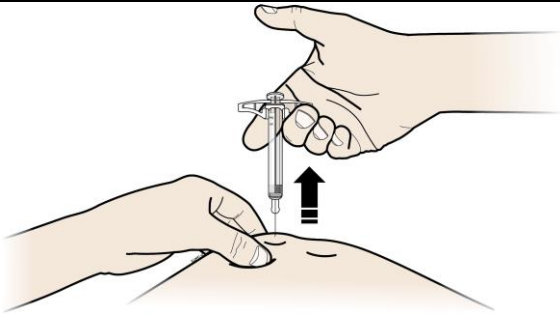


Legen Sie **niemals** Ihre Finger auf die Kolbenstange, während Sie die Nadel einstechen.

- H.** Schieben Sie die Kolbenstange langsam und mit gleichmäßigem Druck ganz nach unten, bis sie sich nicht weiterbewegt.

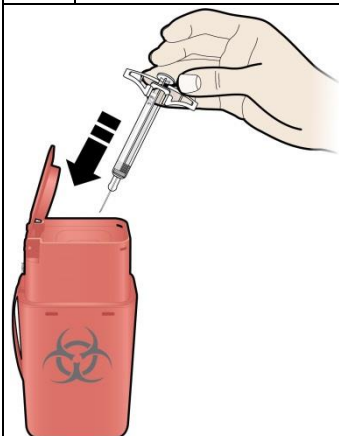


- I.** Anschließend lassen Sie Ihren Daumen los und heben die Spritze behutsam von Ihrer Haut ab.



#### Schritt 4: Abschluss

**J.** Entsorgen Sie die gebrauchte Spritze und die Nadelschutzkappe.



- Die gebrauchte Spritze **nicht** wieder verwenden.
- Arzneimittel, das in der gebrauchten Spritze zurückbleibt, **nicht** wieder verwenden.
- Werfen Sie die gebrauchte SOLYMBIC-Spritze sofort nach Anwendung in einen durchstichsicheren Behälter. Werfen oder entsorgen Sie die Spritze **nicht** in Ihren Haushaltsabfall.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die ordnungsgemäße Entsorgung. Möglicherweise gibt es nationale Richtlinien für die Entsorgung.
- Die Spritze oder den durchstichsicheren Behälter **nicht** recyceln oder in den Haushaltsabfall werfen.

**Wichtig:** Den durchstichsicheren Behälter immer für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**K.** Überprüfen Sie die Injektionsstelle.

Falls Sie Blut bemerken, drücken Sie einen Wattebausch oder Verbandmull auf Ihre Injektionsstelle. **Niemals** die Injektionsstelle reiben. Falls erforderlich, verwenden Sie ein Pflaster.



## Gebrauchsinformation: Information für den Patienten

### SOLYMBIC 40 mg Injektionslösung im Fertigpen Adalimumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**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.
- Ihr Arzt wird Ihnen auch einen Patientenpass aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit SOLYMBIC beachten sollten. Führen Sie diesen Patientenpass 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).

#### Diese Packungsbeilage beinhaltet

1. Was ist SOLYMBIC und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von SOLYMBIC beachten?
3. Wie ist SOLYMBIC anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist SOLYMBIC aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist SOLYMBIC und wofür wird es angewendet?

SOLYMBIC enthält den Wirkstoff Adalimumab, der bestimmte Reaktionen des körpereigenen Abwehrsystems unterdrückt (selektives Immunsuppressivum).

SOLYMBIC wird zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Kindern im Alter zwischen 6 und 17 Jahren, der ankylosierenden Spondylitis, der axialen Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, der Psoriasis-Arthritis, der Psoriasis, der Hidradenitis suppurativa, der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (Patienten mit einem Körpergewicht von entweder 23 bis 28 kg oder 47 kg und mehr), des Morbus Crohn bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen, der Colitis ulcerosa und der nicht infektiösen Uveitis im hinteren Teil des Auges eingesetzt. Es ist ein Arzneimittel, das den Entzündungsprozess dieser Erkrankungen vermindert. Der Wirkstoff Adalimumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der in Zellkulturen hergestellt wird. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße, die bestimmte andere Eiweiße erkennen und binden.

Adalimumab bindet an ein bestimmtes Eiweiß, genannt TNF-alpha (Tumornekrosefaktor-alpha). TNF-alpha liegt bei entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Enthesitis-assoziiierter Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis, Hidradenitis suppurativa, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und nicht infektiöser Uveitis im hinteren Teil des Auges in erhöhtem Maße vor.

### Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke.

SOLYMBIC 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 Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie SOLYMBIC, um Ihre rheumatoide Arthritis zu behandeln.

SOLYMBIC kann auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

SOLYMBIC verlangsamt das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke. SOLYMBIC verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

SOLYMBIC wird üblicherweise mit Methotrexat verwendet. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann SOLYMBIC auch alleine angewendet werden.

### Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die Enthesitis-assoziierte Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke.

SOLYMBIC wird angewendet, um die Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zu behandeln. Es werden Ihnen möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat) verabreicht. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie SOLYMBIC, um Ihre 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.

SOLYMBIC 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 Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie SOLYMBIC, um die Anzeichen und Beschwerden Ihrer Erkrankung zu vermindern.

### Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis ist eine Entzündung der Gelenke, die in Verbindung mit Schuppenflechte (Psoriasis) auftritt.

SOLYMBIC wird angewendet, um die Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. SOLYMBIC verlangsamt das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke. SOLYMBIC verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

### Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte mit klar abgegrenzten Hautstellen) ist ein Hautzustand, der 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 schmerzhaft 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.

SOLYMBIC wird angewendet, um die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen zu behandeln. SOLYMBIC wird auch angewendet, um schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, die entweder 23 bis 28 kg oder 47 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)

Hidradenitis suppurativa (auch Acne inversa genannt) ist eine chronische und oft schmerzhaft 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.

SOLYMBIC wird zur Behandlung der Hidradenitis suppurativa bei Erwachsenen angewendet. SOLYMBIC kann die Anzahl Ihrer Knötchen und Eiteransammlungen verringern und kann die Schmerzen, die oft mit dieser Erkrankung einhergehen, lindern.

#### Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Verdauungstraktes.

SOLYMBIC wird angewendet zur Behandlung von Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren. Wenn Sie an Morbus Crohn erkrankt sind, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie SOLYMBIC, um die Anzeichen und Beschwerden von Morbus Crohn zu vermindern.

#### Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Darmes.

SOLYMBIC wird angewendet, um Colitis ulcerosa bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie an Colitis ulcerosa erkrankt sind, erhalten Sie zuerst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie SOLYMBIC, um die Anzeichen und Beschwerden Ihrer Erkrankung zu vermindern.

#### Nicht infektiöse Uveitis im hinteren Teil des Auges

Die nicht infektiöse Uveitis ist eine entzündliche Erkrankung, die bestimmte Teile des Auges betrifft. SOLYMBIC wird angewendet, um Erwachsene mit nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im hinteren Teil des Auges zu behandeln. Diese Entzündung führt dazu, dass man schlechter sieht und/oder dass man Schwebeteilchen sieht (schwarze Punkte oder Schlieren, die sich durch das Blickfeld bewegen). SOLYMBIC wirkt, indem es die Entzündung verringert.

## **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von SOLYMBIC beachten?**

### **SOLYMBIC darf nicht angewendet werden:**

- Wenn Sie allergisch gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (aufgelistet in Abschnitt 6).
- Wenn Sie an einer aktiven 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, Zahnprobleme, vorliegen.
- 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 SOLYMBIC anwenden:

- Sollten bei Ihnen allergische Reaktionen auftreten mit Anzeichen, wie Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, sollten Sie SOLYMBIC nicht weiter anwenden und sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen, da diese Reaktionen in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein können.
- Wenn Sie an einer Infektion erkrankt sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der SOLYMBIC-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 bitte Ihren Arzt.
- Während der Behandlung mit SOLYMBIC können Sie leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko kann sich zusätzlich erhöhen, wenn Ihre Lungenfunktion beeinträchtigt ist. Diese Infektionen können schwer sein und umfassen Tuberkulose, Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien verursacht werden, oder andere Infektionen, die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist (opportunistische Infektionen), sowie Blutvergiftung. Schwere Infektionen können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnprobleme auftreten. Ihr Arzt kann eine kurzzeitige Unterbrechung der SOLYMBIC-Behandlung empfehlen.
- Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung mit SOLYMBIC auf Anzeichen und Krankheitserscheinungen einer Tuberkulose untersuchen, da bei mit Adalimumab behandelten Patienten von Tuberkulosefällen berichtet wurde. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte und geeignete 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 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 bitte unverzüglich Ihren Arzt.
- Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie sich in Regionen aufhalten oder in Regionen reisen, in denen Pilzinfektionen häufig vorkommen (z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose).
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit unter wiederkehrenden Infektionen oder anderen Krankheiten litten, die das Risiko einer Infektion erhöhen.
- 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. SOLYMBIC 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.

- Wenn Sie über 65 Jahre alt sind, können Sie für Infektionen anfälliger sein, während Sie SOLYMBIC nehmen. Sie und Ihr Arzt sollten besonders auf Anzeichen einer Infektion achten, während Sie mit SOLYMBIC behandelt werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie Anzeichen von Infektionen wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnprobleme bekommen.
- Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einer Operation oder einer Zahnbehandlung über Ihre Behandlung mit SOLYMBIC. Ihr Arzt kann eine kurzzeitige Unterbrechung der SOLYMBIC-Behandlung empfehlen.
- Wenn Sie eine demyelinisierende Erkrankung wie z. B. multiple Sklerose haben oder entwickeln, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie SOLYMBIC 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.
- Gewisse Impfstoffe können Infektionen verursachen und sollten während der Behandlung mit SOLYMBIC nicht verwendet werden. Bitte besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt. Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Behandlungsbeginn mit SOLYMBIC alle Impfungen in Übereinstimmung mit den gegenwärtigen Richtlinien auf den aktuellen Stand zu bringen. Wenn Sie SOLYMBIC während der Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko während der ersten 5 Monate nach der letzten SOLYMBIC-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 SOLYMBIC während der Schwangerschaft angewendet haben, so dass diese darüber entscheiden können, ob Ihr Säugling eine Impfung erhalten sollte.
- Wenn Sie eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) haben und mit SOLYMBIC 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.
- Die körpereigene Produktion von Blutzellen, die Ihrem Körper bei der Bekämpfung von Infektionen 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.
- Es gab sehr selten Fälle bestimmter Krebsarten bei Patienten (Kindern und Erwachsenen), die Adalimumab oder andere TNF-Blocker erhielten. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatoiden Arthritis und langfristig bestehender Erkrankung können ein im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko aufweisen für die Entwicklung eines Lymphoms (eine Krebsform, die das Lymphsystem betrifft) und von Leukämie (eine Krebsform, die das Blut und das Knochenmark betrifft). Wenn Sie SOLYMBIC anwenden, kann sich Ihr Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In seltenen Fällen wurde bei einigen Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, eine besondere und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit dem Wirkstoff Azathioprin oder 6-Mercaptopurin behandelt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zusammen mit SOLYMBIC einnehmen. Darüber hinaus wurden bei Patienten unter Adalimumab-Therapie Fälle mit Hauttumoren, die keine Melanome waren, beobachtet. Falls während oder nach der Behandlung neue Hautveränderungen auftreten oder sich das Aussehen bereits bestehender Hautläsionen 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-Blocker Krebsarten

aufgetreten, die keine Lymphome waren. Wenn Sie COPD haben oder wenn Sie stark rauchen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNF-Blocker für Sie geeignet ist.

Die Nadelschutzkappe des Fertigpens ist aus getrocknetem Naturkautschuk (einem Latexderivat) hergestellt, welcher allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Um die Nachverfolgbarkeit dieses Arzneimittels zu verbessern, sollte Ihr Arzt oder Apotheker den Handelsnamen und die Chargenbezeichnung des bei Ihnen angewendeten Arzneimittels in Ihrer Krankenakte notieren. Möglicherweise möchten Sie sich diese Informationen ebenfalls für den Fall notieren, dass Sie später danach gefragt werden.

### **Kinder und Jugendliche**

- Impfungen: wenn möglich, sollten Kinder und Jugendliche vor Anwendung von SOLYMBIC auf dem neuesten Stand mit allen Impfungen sein.
- Wenden Sie den 40 mg Fertigpen nicht an, wenn andere Dosierungen als 40 mg empfohlen sind.

### **Anwendung von SOLYMBIC 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.

SOLYMBIC kann zusammen mit Basistherapeutika (wie Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen) und mit Kortison oder Schmerzmitteln, einschließlich nichtkortisonhaltiger entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR), verwendet werden.

Sie dürfen SOLYMBIC nicht zusammen mit Arzneimitteln verwenden, die als Wirkstoff Anakinra oder Abatacept enthalten. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Wirkungen von SOLYMBIC bei schwangeren Frauen sind nicht bekannt. Deshalb wird die Anwendung von SOLYMBIC bei Schwangeren nicht empfohlen. Zur Verhütung einer Schwangerschaft während der Behandlung mit SOLYMBIC und mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von SOLYMBIC müssen Sie geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anwenden. Bei Eintritt einer Schwangerschaft ist der Arzt um Rat zu fragen.

Es ist nicht bekannt, ob SOLYMBIC in die Muttermilch übergeht.

Während der SOLYMBIC-Behandlung und mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von SOLYMBIC sollten Sie nicht stillen. Wenn Sie SOLYMBIC 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 SOLYMBIC während der Schwangerschaft angewendet haben, bevor Ihr Säugling eine Impfung bekommt (weitere Information siehe im Abschnitt zu Impfungen unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Wenn Sie annehmen, dass Sie schwanger sind oder planen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

SOLYMBIC kann einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Bei der Anwendung von SOLYMBIC kann das Sehvermögen beeinträchtigt sein und es kann das Gefühl auftreten, dass sich der Raum dreht.

## **SOLYMBIC enthält Natrium**

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

## **3. Wie ist SOLYMBIC anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Bitte 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

SOLYMBIC 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, die alle zwei Wochen als Einzeldosis verabreicht wird.

Während Sie SOLYMBIC bei rheumatoider Arthritis anwenden, wird die Gabe von Methotrexat fortgesetzt. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann SOLYMBIC auch alleine angewendet werden.

Falls Sie an rheumatoider Arthritis erkrankt sind und kein Methotrexat begleitend zu Ihrer Behandlung mit SOLYMBIC erhalten, kann Ihr Arzt sich für eine wöchentliche Gabe von 40 mg entscheiden.

### Kinder mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis

Die empfohlene Dosis von SOLYMBIC für Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis im Alter von 6 bis 17 Jahren hängt von der Körpergröße und dem Körpergewicht des Kindes ab. Der Arzt Ihres Kindes wird Ihnen die richtige Dosis mitteilen, die anzuwenden ist.

### Erwachsene mit Psoriasis

Die übliche Dosierung für erwachsene Psoriasis-Patienten beträgt 80 mg als Anfangsdosis, gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis. Sie sollten SOLYMBIC so lange spritzen, wie Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben. Je nachdem, wie Sie auf die Behandlung ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosierung auf 40 mg wöchentlich erhöhen.

### Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

Die empfohlene Dosis von SOLYMBIC für Patienten mit Plaque-Psoriasis im Alter zwischen 4 und 17 Jahren hängt von dem Gewicht Ihres Kindes ab. SOLYMBIC sollte nur bei Patienten angewendet werden, die entweder zwischen 23 bis 28 kg oder 47 kg und mehr wiegen. Der Arzt Ihres Kindes wird Ihnen die richtige Dosis mitteilen, die anzuwenden ist.

### Erwachsene mit Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Die übliche Dosierung für Hidradenitis suppurativa ist eine Anfangsdosis von 160 mg (in Form von vier 40 mg-Injektionen innerhalb eines Tages oder von zwei 40 mg-Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von einer Dosis von 80 mg (als zwei 40 mg-Injektionen innerhalb

eines Tages) zwei Wochen später. Nach zwei weiteren Wochen wird die Behandlung mit einer Dosis von 40 mg wöchentlich fortgesetzt. Es wird empfohlen, dass Sie an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwenden.

#### Erwachsene mit Morbus Crohn

Die übliche Dosierung für Morbus Crohn ist zu Beginn 80 mg, 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 (vier 40 mg-Injektionen an einem Tag oder zwei 40 mg-Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg zwei Wochen später und danach 40 mg alle zwei Wochen. Abhängig davon, wie Sie auf die Behandlung ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosishäufigkeit auf 40 mg pro Woche erhöhen.

#### Kinder und Jugendliche mit Morbus Crohn

##### Kinder und Jugendliche mit 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 40 mg-Injektionen an einem Tag) verschreiben, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. Je nachdem, wie das Kind anspricht, kann der Arzt die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede Woche erhöhen.

Wenden Sie den 40 mg Fertigpen nicht für 20 mg Dosierungen bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn an, die weniger als 40 kg wiegen. Die 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze kann für Dosierungen von 20 mg angewendet werden.

##### Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr:

Die übliche Dosierung beträgt zu Beginn 80 mg, 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 zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. Je nachdem, wie das Kind anspricht, kann der Arzt die Dosishäufigkeit auf 40 mg jede Woche erhöhen.

#### Erwachsene mit Colitis ulcerosa

Die übliche Dosis von SOLYMBIC beträgt für Erwachsene mit Colitis ulcerosa zu Beginn 160 mg (die Dosis kann als vier 40 mg-Injektionen an einem Tag oder als zwei 40 mg-Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden), gefolgt von 80 mg zwei Wochen später und danach 40 mg jede zweite Woche. Je nachdem wie Sie ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche erhöhen.

#### Erwachsene mit nicht infektiöser Uveitis

Die übliche Dosierung für Erwachsene mit nicht infektiöser Uveitis beträgt 80 mg als Anfangsdosis, gefolgt von 40 mg eine Woche später und danach 40 mg alle zwei Wochen. Sie sollten SOLYMBIC so lange anwenden, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.

Bei nicht infektiöser Uveitis können Kortison oder andere Arzneimittel, die das körpereigene Abwehrsystem beeinflussen, während der Behandlung mit SOLYMBIC weiter genommen werden. SOLYMBIC kann auch alleine angewendet werden.



## **Art der Anwendung**

SOLYMBIC wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion).

### **Wenn Sie eine größere Menge von SOLYMBIC gespritzt haben, als Sie sollten**

Falls Sie SOLYMBIC versehentlich häufiger gespritzt haben, als der Arzt Ihnen verordnet hat, sollten Sie Ihren Arzt oder Apotheker darüber informieren. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

### **Wenn Sie die Injektion von SOLYMBIC vergessen haben**

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie 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 SOLYMBIC abbrechen**

Die Entscheidung, die Anwendung von SOLYMBIC abzubrechen, müssen Sie mit Ihrem Arzt besprechen. Die Anzeichen Ihrer Erkrankung können nach Abbruch der Behandlung zurückkehren.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann 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 mindestens bis vier Monate nach der letzten Injektion von SOLYMBIC auftreten.

### **Benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, 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 bitte so bald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:**

- Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen;
- Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit;
- Husten;
- Kribbeln;
- Taubheit;
- Doppeltsehen;
- 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 häufige Nebenwirkungen** (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 und Knochen.

**Häufige Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Schwerwiegende Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe);
- 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;
- Nervenwurzelkompression (Hexenschuss, einschließlich Rückenschmerzen und Beinschmerzen);
- Sehstörungen;
- Augenentzündung;
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges;
- Schwindel;
- Herzrasen;
- Hoher Blutdruck;
- Plötzliches Erröten;
- Blutergüsse;
- 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;
- Wasseransammlungen (Ödeme);
- Fieber;
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken;
- Verzögerte Wundheilung.

**Gelegentliche Nebenwirkungen** (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);
- Krebs;
- Krebs, der das Lymphsystem betrifft;
- Melanom;
- Immunstörungen, welche die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten als Sarkoidose vor);
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße);
- Zittern (Tremor);
- Nervenerkrankungen (Neuropathie);
- Schlaganfall;
- Doppeltsehen;
- Hörverlust, Ohrensausen;
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge;
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können;
- Herzinfarkt;
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnsel 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;
- Nächtliches Schwitzen;
- Narbenbildung;
- Abnormaler Muskelabbau;
- Systemischer Lupus erythematodes (einschließlich Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen);
- Schlafstörungen;
- Impotenz;
- Entzündungen.

**Seltene Nebenwirkungen** (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 Augennervs und Guillain-Barré-Syndrom, das 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 (Ödem) in Verbindung mit allergischen Reaktionen;
- Entzündlicher Hautausschlag (Erythema multiforme);
- Lupus-ähnliche Krankheitserscheinung.

**Nicht bekannt** (die Häufigkeit kann von den verfügbaren Daten nicht abgeleitet werden):

- Hepatosplenaes T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist);
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs);
- Leberversagen;
- Verschlechterung einer sogenannten Dermatomyositis (tritt als Hautausschlag in Verbindung mit Muskelschwäche in Erscheinung).

Mit Adalimumab wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Anzeichen haben und nur durch Bluttests erkannt werden können. Dazu gehören:

**Sehr häufige Nebenwirkungen** (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen;
- Erhöhte Blutfettwerte;
- Erhöhte Werte für Leberenzyme.

**Häufige Nebenwirkungen** (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.

**Seltene Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen):

- Verringerte Anzahl von weißen und roten Blutkörperchen sowie von Blutplättchen.

**Nicht bekannt** (die Häufigkeit kann von den verfügbaren Daten nicht abgeleitet werden):

- Leberversagen.

### **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 SOLYMBIC aufzubewahren?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und Umkarton nach „EXP“ bzw. „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.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Ein einzelner SOLYMBIC-Fertigpen kann für einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen bei Temperaturen bis zu 25 °C aufbewahrt werden. Der Fertigpen muss vor Licht geschützt aufbewahrt und weggeworfen werden, wenn er nicht innerhalb des Zeitraums von 14 Tagen verbraucht wurde.

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 SOLYMBIC enthält

- Der Wirkstoff ist: Adalimumab. Jeder Fertigpen enthält 40 mg Adalimumab in 0,8 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Essigsäure 99 %, Saccharose, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

### Wie SOLYMBIC aussieht und Inhalt der Packung

SOLYMBIC ist eine klare und farblose bis leicht gelbliche Lösung.

Jede Packung enthält einen, zwei, vier oder sechs SureClick Fertigpen(s) zum Einmalgebrauch.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

### Pharmazeutischer Unternehmer

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

### Hersteller

Amgen Technology Ireland UC  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Irland

**Hersteller**  
Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über dieses Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**България**

Амджен България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 424 7440

**Česká republika**

Amgen s.r.o.  
Tel: +420 221 773 500

**Danmark**

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  
Tlf: +45 39617500

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ.: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

Amgen d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 562 57 20

**Ireland**

Amgen Limited  
United Kingdom  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +370 5 219 7474

**Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen  
Belgique/Belgien  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**Magyarország**

Amgen Kft.  
Tel.: +36 1 35 44 700

**Malta**

Amgen B.V.  
The Netherlands  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Nederland**

Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220550

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 585 1767

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 321 114 49

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

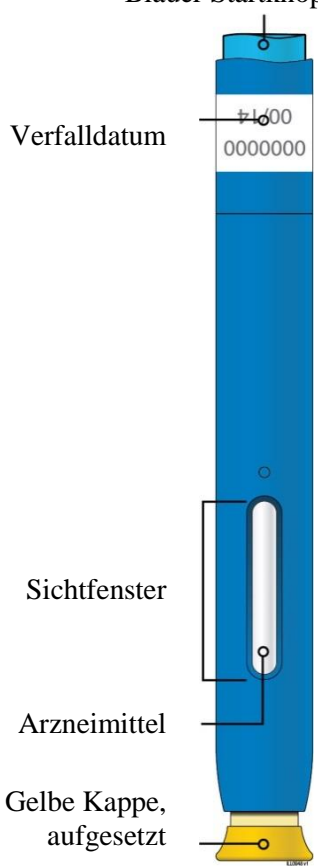

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

---

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsanleitung:  
 SOLYMBIC SureClick Fertipen zum Einmalgebrauch  
 Zur subkutanen Anwendung

### Darstellung der Einzelteile

Vor der Anwendung	Nach der Anwendung
<p>Blauer Startknopf</p>  <p>Verfalldatum</p> <p>Sichtfenster</p> <p>Arzneimittel</p> <p>Gelbe Kappe, aufgesetzt</p>	 <p>Verfalldatum</p> <p>Gelbes Sichtfenster (Injektion abgeschlossen)</p> <p>Gelbe Sicherheitshülse</p> <p>Gelbe Kappe, abgezogen</p>
<p><b>Wichtig:</b> Die Nadel ist im Inneren.</p>	



## Wichtig

**Lesen Sie diese wichtige Information, bevor Sie einen SOLYMBIC-Fertigpen anwenden:**

### Anwendung Ihres SOLYMBIC-Fertigpens

- Es ist wichtig, dass Sie nicht versuchen, sich selbst die Injektion zu geben, es sei denn, Sie oder Ihre Pflegekraft sind geschult worden.
- Benutzen Sie einen SOLYMBIC-Fertigpen **nicht**, wenn er auf eine harte Oberfläche gefallen ist. Teile des SOLYMBIC-Fertigpens können beschädigt sein, selbst wenn Sie keine Beschädigung erkennen können. Benutzen Sie einen neuen SOLYMBIC-Fertigpen.
- Die Nadelschutzkappe des SOLYMBIC-Fertigpens ist aus getrocknetem Naturkautschuk hergestellt, der Latex enthält. Informieren Sie das medizinische Fachpersonal, wenn Sie allergisch auf Latex reagieren.

## Schritt 1: Vorbereitung

**A.** Entnehmen Sie einen SOLYMBIC-Fertigpen aus der Packung.

Heben Sie den Fertigpen vorsichtig und gerade aus der Schachtel heraus.

Stellen Sie die Originalverpackung mit unbenutzten Fertigpens zurück in den Kühlschrank.

Lassen Sie den Fertigpen für eine angenehmere Injektion für **15 bis 30** Minuten bei Raumtemperatur liegen, bevor Sie injizieren.

- Legen Sie den Fertigpen **nicht** zurück in den Kühlschrank, sobald dieser Raumtemperatur erreicht hat.
- Versuchen Sie **nicht**, den Fertigpen durch Verwendung einer Wärmequelle wie z. B. heißen Wassers oder einer Mikrowelle zu erwärmen.
- Den Fertigpen **nicht** schütteln.
- Die gelbe Kappe noch **nicht** vom Fertigpen entfernen.

**B.** Überprüfen Sie den SOLYMBIC-Fertigpen.



**Stellen Sie sicher, dass das Arzneimittel im Sichtfenster klar sowie farblos bis leicht gelblich ist.**

- Wenden Sie den Fertigpen **nicht** an, wenn:
  - das Arzneimittel trübe oder verfärbt ist oder Flocken oder Partikel enthält.
  - wenn Teile davon gesprungen oder gebrochen erscheinen.
  - der Fertigpen auf eine harte Oberfläche gefallen ist.
  - die gelbe Kappe fehlt oder nicht sicher angebracht ist.
  - das Verfalldatum, das auf dem Etikett aufgedruckt ist, überschritten ist.

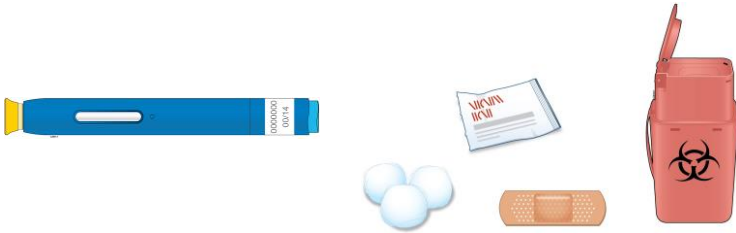
Benutzen Sie in allen Fällen einen neuen Fertigpen.

<b>C.</b>	Stellen Sie alle Gegenstände zusammen, die Sie für Ihre Injektion benötigen.
-----------	--

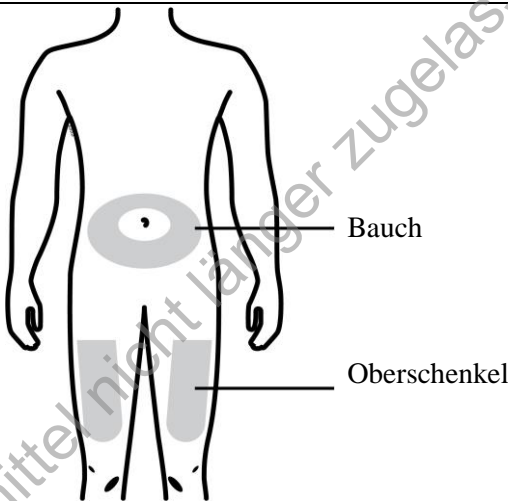
Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Seife und Wasser.  
Legen Sie auf eine saubere, gut beleuchtete Arbeitsfläche einen neuen Fertippen.

Sie benötigen auch die folgenden zusätzlichen Gegenstände, da diese nicht im Karton enthalten sind:

- Alkoholtupfer
- Wattebausch oder Verbandmull
- Pflaster
- durchstichsicherer Behälter



<b>D.</b>	Bereiten Sie Ihre Injektionsstelle vor und reinigen Sie diese.
-----------	--



**Sie können verwenden:**

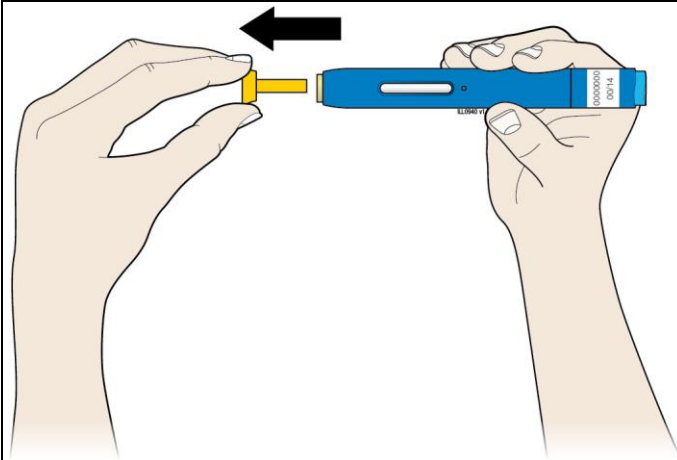
- Ihren Oberschenkel
- Bauch, mit Ausnahme eines 5 Zentimeter (2 Zoll)-Bereiches um Ihren Bauchnabel herum

Reinigen Sie Ihre Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer. Lassen Sie Ihre Haut trocknen.

- **Nicht** diesen Bereich vor der Injektion noch einmal berühren.
- Wenn Sie dieselbe Injektionsstelle verwenden wollen, müssen Sie sicherstellen, dass es nicht derselbe Punkt an der Injektionsstelle ist, den Sie bei einer vorherigen Injektion verwendet haben.
  - **Nicht** in Bereiche injizieren, in denen die Haut empfindlich, verletzt, gerötet oder verhärtet ist. Vermeiden Sie, in Bereiche mit Narben oder Dehnungstreifen zu injizieren.
- Wenn Sie unter Psoriasis leiden, vermeiden Sie eine direkte Injektion in geschwollene, dicke, gerötete oder schuppige Hautbereiche oder Läsionen.

## Schritt 2: Machen Sie sich bereit

- E.** Ziehen Sie die gelbe Kappe gerade ab, sobald Sie für die Injektion bereit sind.

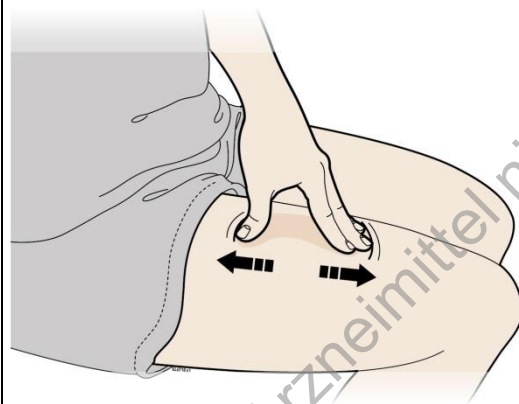


Es ist normal, einen Tropfen Flüssigkeit an der Nadelspitze oder der gelben Sicherheitshülse zu sehen.

- Die gelbe Kappe **nicht** drehen oder biegen.
- Die gelbe Kappe **nicht** wieder auf den Fertipen aufsetzen.
- Die gelbe Kappe **nicht** vom Fertipen abziehen, bevor Sie für die Injektion bereit sind.

- F.** Dehnen Sie Ihre Injektionsstelle oder drücken Sie sie zusammen, um eine feste Oberfläche zu erzeugen.

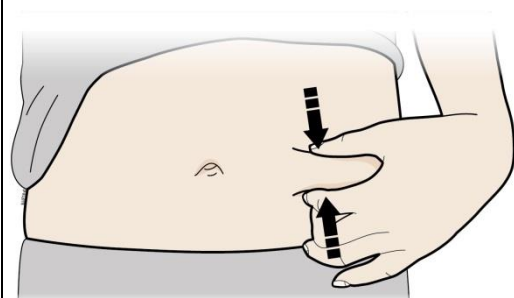
### Dehnmethode



Dehnen Sie Ihre Haut fest, indem Sie Ihren Daumen und Ihre Finger fest in entgegengesetzter Richtung bewegen, um eine etwa **5 Zentimeter (2 Zoll)** breite Fläche zu erzeugen.

**ODER**

### Drückmethode

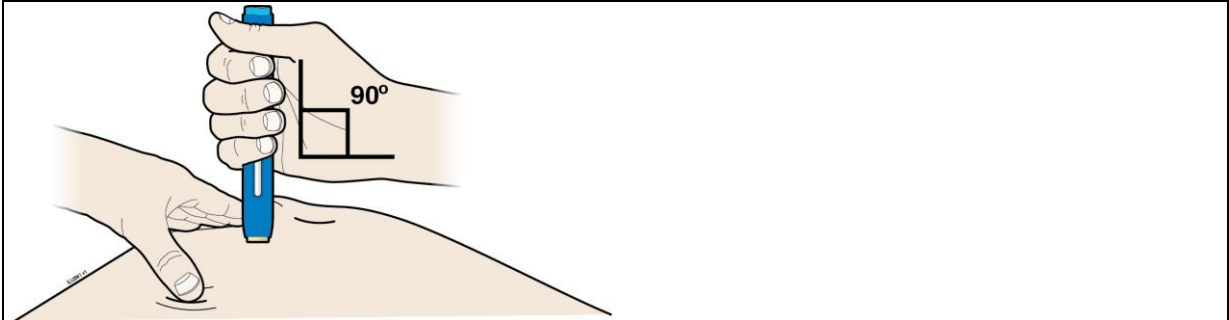


Drücken Sie die Haut fest zwischen Ihrem Daumen und Ihren Fingern zusammen, um eine etwa **5 Zentimeter (2 Zoll)** breite Fläche zu bilden.

**Wichtig:** Halten Sie die Haut während der Injektion gedehnt oder zusammengedrückt.

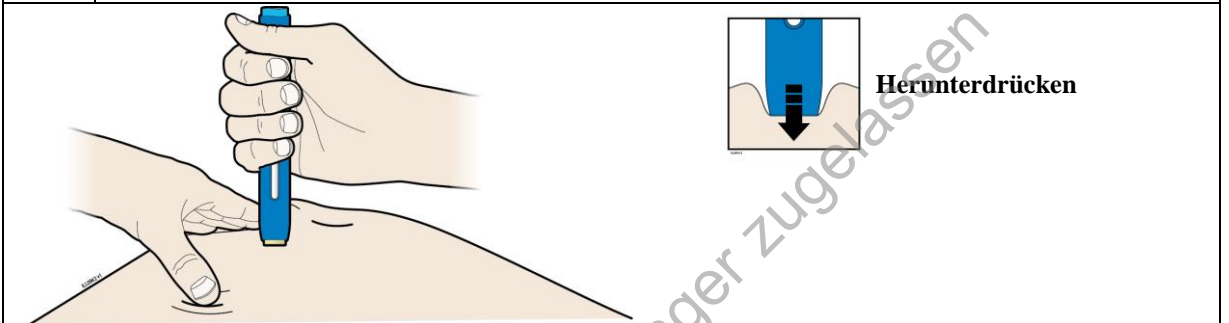
### Schritt 3: Injektion

- G.** Halten Sie die Haut gedehnt oder zusammengedrückt. Nachdem die gelbe Kappe entfernt wurde, **halten** Sie den Fertipen in einem Winkel von 90 Grad auf die Haut.



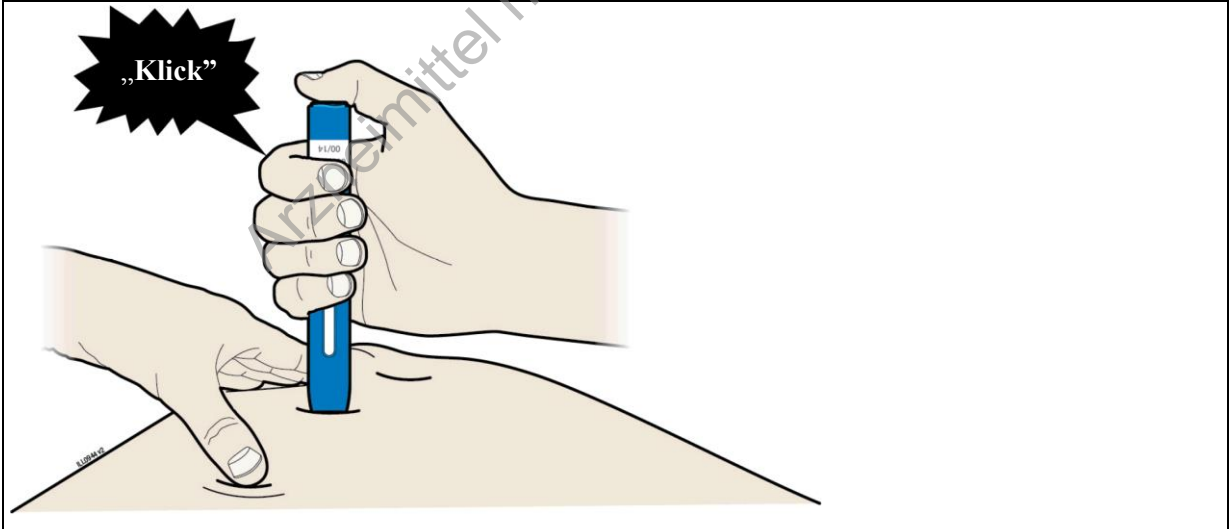
**Wichtig:** Berühren Sie noch nicht den blauen Startknopf.

- H.** **Drücken** Sie den Fertipen fest auf die Haut, bis er sich nicht weiterbewegt.

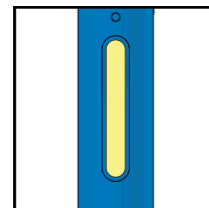
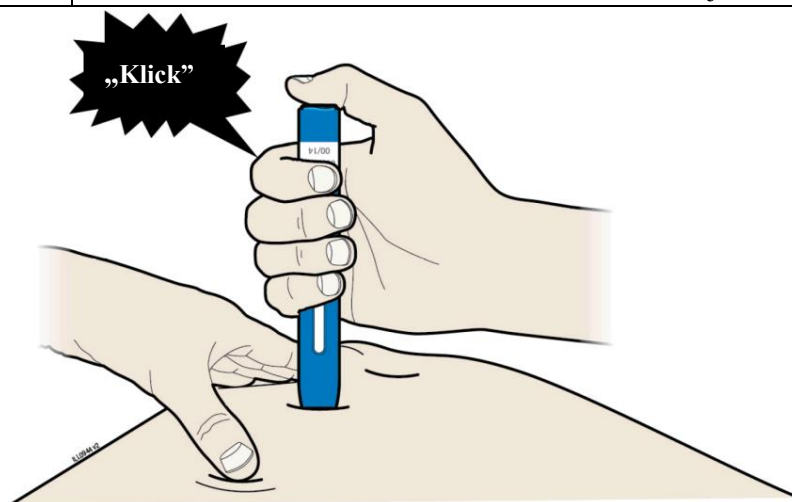


**Wichtig:** Sie müssen ganz herunterdrücken, dürfen aber niemals den blauen Startknopf berühren, bevor Sie für die Injektion bereit sind.

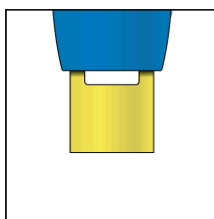
- I.** Wenn Sie bereit für die Injektion sind, **drücken** Sie den blauen Startknopf.



**J.** Erhalten Sie den **Druck** auf die Haut aufrecht. Ihre Injektion kann etwa 10 Sekunden dauern.



Das Sichtfenster wird gelb, wenn die Injektion abgeschlossen ist.



**Anmerkung:** Nachdem Sie den Fertigpen von Ihrer Haut entfernt haben, wird die Nadel automatisch abgedeckt.

**Wichtig:** Wenn Sie den Fertigpen entfernen und das Sichtfenster noch nicht gelb geworden ist oder es so aussieht, als ob das Arzneimittel noch injiziert wird, kann das bedeuten, dass Sie nicht die vollständige Dosis erhalten haben. Rufen Sie unverzüglich Ihren Arzt an.

#### Schritt 4: Abschluss

**K.** Entsorgen Sie den gebrauchten Fertigpen und die gelbe Nadelschutzkappe.



- Werfen Sie den gebrauchten Fertigpen sofort nach Anwendung in einen durchstichsicheren Behälter. Werfen oder entsorgen Sie den Fertigpen **nicht** in Ihren Haushaltsabfall.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die ordnungsgemäße Entsorgung. Möglicherweise gibt es nationale Richtlinien für die Entsorgung.
- Den gebrauchten Fertigpen **nicht** wieder benutzen.
- Den Fertigpen oder den durchstichsicheren Behälter **nicht** recyceln oder in den Haushaltsabfall werfen.

**Wichtig:** Den durchstichsicheren Behälter immer für Kinder unzugänglich aufbewahren.

<b>L.</b>	Überprüfen Sie die Injektionsstelle.
Falls Sie Blut bemerken, drücken Sie einen Wattebausch oder Verbandmull auf Ihre Injektionsstelle. <b>Niemals</b> die Injektionsstelle reiben. Falls erforderlich, verwenden Sie ein Pflaster.	

Arzneimittel nicht länger zugelassen